

Aus dem Pathologischen Institut der Stadt Nürnberg

(Vorstand: Prof. Dr. med. E. Rix)

---

# Die pathologische Anatomie der Trans- und Infusionsschäden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

ERLANGEN

vorgelegt von Elisabeth Kläver, Nürnberg

1956 №76



Aus dem Pathologischen Institut der Stadt Nürnberg

(Vorstand: Prof. Dr. med. E. Rix)

---

# Die pathologische Anatomie der Trans- und Infusionsschäden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

ERLANGEN

vorgelegt von Elisabeth Kläver, Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen



Dekan: Professor Dr. Korth

1. Referent: Professor Dr. Müller

2. Referent: Professor Dr. Knorr

Tag der mündlichen Prüfung: 17. und 18. 5. 1956

## Disposition.

### A.

Geschichte der Bluttransfusion und der Blutersatzmittel.

### B.

1. *Transfusion*
  - a) Schäden bei Hämolysezwischenfall.
  - b) Schäden durch mehrmalige Transfusionen.
  - c) Zitratschäden.
2. *Eigenserum*
  - a) Ergebnisse bei Tierversuchen.
  - b) Schäden am menschlichen Organismus.
3. *Kochsalz- und Lösungen von Salzgemischen*
  - a) Schäden und Oedeme der Magenwand.
  - b) Nierenschäden.
  - c) Herzbeeinträchtigung.
  - d) Magenwandoedeme nach Salzgemischen.
4. *Gummi arabicum*
  - a) Tierexperimentelle Ergebnisse.
  - b) Schäden am menschlichen Organismus.
    1. Leberschäden.
    2. Schäden an anderen Organen.
5. *Periston*
  - a) Chemische Zusammensetzung.
  - b) Tierversuche.
  - c) Organveränderungen beim Menschen.
    1. Beim Säugling.
    2. Beim Erwachsenen.
6. *Adäquan*
  - a) Chemische Zusammensetzung.
  - b) Tierversuche.
  - c) Veränderungen beim Menschen.
  - d) Die allergische Wirkung.
7. *Dextran*
  - a) Chemische Zusammensetzung.
  - b) Ergebnisse bei Tierversuchen.
  - c) Organschäden beim Menschen.

### C.

*Zusammenfassung der vorliegenden Arbeit.*

## *Die pathologische Anatomie der Trans- und Infusionsschäden*

Seit Bestehen der modernen Medizin sind die Forscher bemüht, einen möglichst vollwertigen Ersatz für Blut zu schaffen, um damit einen plötzlich auftretenden Blutverlust oder eine unerwartete Verschlechterung des Kreislaufes beherrschen zu können.

Schon im Altertum wird die ungewöhnlich heilsame und kräftigende Wirkung des Blutes geschätzt.

Wie aus den Berichten von Herophilos aus Chalcedon und Erasistratos aus Keos hervorgeht, war man der Anschauung, daß in den Venen nur Luft enthalten sei und daß das aus dem Herzen strömende Blut in den Organen verbrenne, nicht aber zum Herzen zurückkehre. Nach der Sage soll Medea den alten Aeson dadurch verjüngt haben, daß sie aus seinen Halsgefäßen die Blutrückstände abließ und jugendlich reines Blut in seine Venen einflößte. Ovids Metamorphosen schildern diesen Eingriff in lebhafter Art und Weise.

Im Jahre 1492 wurde bei Papst Innocenz VIII. die erste, historisch beglaubigte Bluttransfusion durchgeführt. Sie endete für den Papst und die drei jugendlichen Spender tödlich.

Als *Harvey* (1578—1657) den Blutkreislauf entdeckt hatte, wagte man sich erst wieder an Transfusionen, man vermied aber die Übertragung menschlichen Blutes aus Furcht vor Schädigung des Spenders. Seit 1667 übertrugen *Jean Denis* und *Robert Lower* Tierblut auf den Menschen.

Erst im Anfang des vorigen Jahrhunderts machte man sich klar, daß das gesamte Blut nicht in wenigen Minuten verbrennen oder entstehen könne, und diese Entdeckung ergab erst recht die Ersatzwürdigkeit verlorengegangenen Blutes.

1819 machte der englische Physiologe und Gynäkologe *James Blundell* die ersten Bluttransfusionen, um den Blutverlust eines in Lebensgefahr schwebenden Menschen auszugleichen. Dies war zugleich die erste Bluttransfusion von Mensch zu Mensch seit 1492. Sie verlief für den Empfänger erfolglos. Erst 1824 konnte von *Blundell* die erste erfolgreiche Transfusion durchgeführt werden. Damit bewies er die Ersatzbarkeit des Blutes. Bis zum Jahre 1875 beschrieb der Greifswalder Physiologe *Landois* 347 (1) Transfusionen von Mensch zu Mensch. Davon zeigten nur 43% einen Erfolg. Von 129 seit 1667 nachgewiesenen, oft sehr kleinen Tierbluttransfusionen waren lediglich 33% „günstig“, das heißt ohne unmittelbare Todesfolge, verlaufen. 1901 erst wurde durch die Blutgruppenlehre von *Landsteiner* Licht in das Dunkel der Mißerfolge bei der Infusion von Menschenblut gebracht. Durch Berücksichtigung der Blutgruppen wurde das menschliche Blut zu einem sehr brauchbaren Blutersatzmittel. Während des ersten Welt-

krieges und in der Zeit zwischen den beiden Weltkriegen erfuhr die Transfusionstechnik eine wesentliche Verbesserung. Neben den klassischen Blutgruppen *Landsteiners* hat man jedoch eine Reihe weiterer Bluteigenschaften aufgedeckt, die ebenfalls Transfusionszwischenfälle verursachen können. In der Praxis glaubt man sich auf 12 verschiedene Blutsorten beschränken zu dürfen.

Es ergab sich ferner das Problem, die Blutentnahme und Blutinfusion zeitlich zu trennen. Dieser Gedanke ist ebenfalls nicht ganz neu. *Polli* beobachtete bereits 1849, daß im defibrinierten Blut der Erythrocytenzerfall durch Kälte verzögert werden kann. *Panum* (Kiel) bemerkte 1867, daß Hundeblood, das man kurz nach Entnahme defibriniert und abgekühlt hatte, nach 24 Stunden durchaus zur Transfusion bei Hunden zu gebrauchen war. Bis zur jüngsten Zeit hegte man die Vorstellung, daß die Übertragung von Erythrocyten das Wichtigste bei der Transfusion sei. Deshalb gingen die Bestrebungen von *Landois*, *Hédon*, *Yourevski* und *Rosenberg* dahin, die roten Blutkörperchen zu konservieren, um sie dann nach einer Aufschwemmung übertragen zu können. *Rous* und *Turner* hatten 1916 Erythrocyten von Kaninchenblut in zuckerhaltigen Lösungen aufbewahrt und *Robertson* konnte Transfusionen mit Menschenblut durchführen, das nach dem *Rous-Turner*'schen Prinzip bis zu 26 Tagen aufbewahrt worden war. Zur gleichen Zeit gelang es *Weil*, Zitratblut 3—4 Tage zu konservieren, *Nürnberger* (2) verlängerte die Konservierungszeit sogar auf 4 Wochen. Schon im ersten, in viel größerem Maße aber im zweiten Weltkrieg, konnte die Blutkonserve Verwendung finden. Obwohl die Technik und Verträglichkeit sowie die Konservierung des zu übertragenden Blutes gerade in den letzten Jahren einen großen Fortschritt genommen haben, sind mehr Blutersatzmittel denn je auf den Markt gekommen.

Der große Wert der Bluttransfusion, besonders bei chronischen Blutverlusten oder bei wirklichem Hämoglobinmangel muß ohne Einschränkung zugegeben werden. Jedoch soll man Blut nicht geben, wenn nur Flüssigkeit gebraucht wird. Denn auch die Blutkörperchen der gleichen Blutgruppe werden vom Empfänger nicht wie eigene behandelt. Sie werden abgebaut und stellen manchmal sogar einen nutzlosen Ballast für den Kranken dar.

Man darf nie vergessen, daß eine Blutentnahme auch einen Nachteil für den Spender darstellt. Gerade aus Rücksicht auf den Blutspender, aber auch wegen der geringeren finanziellen Belastung, sollte nicht unnötig menschliches Blut verwendet werden, sondern man sollte und muß unter diesem Gesichtspunkt zu den Blutersatzmitteln greifen. Ferner können bei der Unterscheidung von zwölf verschiedenen Blutsorten, die man heute in der Praxis verwendet, die dazu notwendigen Spender nicht immer und überall dort zur Verfügung stehen, wo Blutersatz zu leisten ist. Auch die begrenzte Haltbarkeit der Blutkonserve hat gezeigt, daß man ohne Blutersatzmittel nicht auszukommen vermag.

Schon 1879 führte *Kronecker* die physiologische Kochsalzlösung ein. Sie zeitigte damals mehr Erfolg, als die Übertragung menschlichen Blutes. An ihre Stelle traten die Salzgemische (z. B. Ringerlösung, Tutofusin und Subsidon), die dem natürlichen Salzgehalt des Blutes angeglichen sind. Es wurde damit bessere Verträglichkeit erzielt. Bereits vor 25 Jahren wollte man dann die Wirksamkeit einer Infusion dadurch steigern, daß man die rasche Ausscheidung einer größeren Menge der infundierten Flüssigkeit zu verhüten suchte. Man setzte der Lösung Kolloide zu. Schließlich gelangen körperchenfreie Konserven aus tierischem Blut zur Anwendung.

Bei der Transfusion menschlichen Blutes und der Infusion der zur Verfügung stehenden Blutersatzmittel gilt, wie überall in der Medizin, der erste Grundsatz: „Nihil nocere“. Es muß das Bestreben jedes Klinikers sein, durch seine Therapie, auch durch die Therapie mit Bluttransfusionen und Blutersatzmitteln, jegliche Schädigung des menschlichen Organismus zu verhüten und irgendwelche bleibenden Schäden zu vermeiden. Nicht nur das klinische Bild und der eventuelle Erfolg einer therapeutischen Maßnahme sind Richtstab für die Verwendbarkeit und Güte eines neuen Heilmittels, wenn man Dauerschäden vermeiden will. Vielmehr muß versucht werden, durch tierexperimentelle Grundlagen die Wirkung eines Mittels zu klären. Daß außerdem die makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen, wie sie bei den Sektionen angetroffen werden, wesentlich zur Entdeckung des Wirkungsorganismus eines neuen Therapeutikums beitragen, versteht sich von selbst und darf nicht übersehen werden.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die pathologisch anatomischen Veränderungen nach Trans- und Infusionen zusammenzustellen, die sowohl in tierexperimentellen Arbeiten als auch in Obduktionsberichten aufgezeichnet sind. Nach den Befunden, wie sie nach Bluttransfusionen, bei denen die Zwischenfälle und krankhaften Veränderungen erfreulicherweise sehr gering sind, gefunden werden, werden die Blutersatzmittel und ihre Wirkung auf den menschlichen Organismus, in der Reihenfolge ihres Erscheinens auf dem Weltmarkt, angeführt.

### *Die Bluttransfusion*

Voraussetzung für die Verträglichkeit einer Bluttransfusion ist die genaue Beachtung der Gruppengleichheit von Spender und Empfänger. Ferner ist die Bestimmung der Untergruppen sowie des Rh-Faktors zur Vermeidung von Transfusionszwischenfällen von größter Wichtigkeit. Trotz sorgfältigster Fernhaltung aller bekannten Ursachen schätzt *De Gowin* (3), daß etwa 5 hämolytische Reaktionen auf 1000 Transfusionen unvermeidlich seien. Auch *Oehlecker* (4) schreibt, daß bei technisch richtigen Bluttransfusionen die Gefahr der akuten

Hämolyse bestehe. Als hämolytische Transfusionsreaktion bezeichnet man den sichtbaren toxischen Effekt von freiem Hämoglobin in der Blutbahn.

Durch ausführliche, tierexperimentelle Untersuchungen von *Maasshoff* (5) wurden unsere Kenntnisse über die Pathologie der Hämolyse wesentlich erweitert und verbessert. Er fand eine schwere Kapillarschädigung mit erhöhter Permeabilität, am stärksten an Niere und Leber ausgebildet. Makroskopisch sah er die Niere häufig groß, gequollen und blaurot verfärbt. Das Organ zeigte im mikroskopischen Schnitt regelmäßig eine Verquellung der Tubulusepithelien, besonders in den Tubuli contorti, sowie ein Oedem des interstitiellen Gewebes. Das gelöste Hämoglobin selbst war in Schollen und Klumpen in den Tubuli abgelagert und hatte diese mehr oder weniger vollständig verstopft. Nicht selten konnte er Gewebnekrosen in der Niere finden, die an anaphylaktische Vorgänge erinnerten. *Maasshoff* erklärt die bei den Tieren auftretende Anurie nicht allein durch die Tubulusverstopfung, er schreibt gleichzeitig einer lokalen Hypoxämie die Schuld zu. Ferner sah er neben den genannten Kapillarschäden in der Leber eine schwere Schädigung des Leberparenchyms. *Zollinger* (6) konnte im Tierversuch, bei kleinen Tieren, durch Hämolyse keine Anurie und Urämie erzeugen. Wenn er aber die Nieren von jungen Ratten einkapselte und sie dann langsam wachsen ließ, engte die Kapsel die Niere leicht ein. In diesem Moment injizierte er hämolyisiertes Blut und setzte so einen schweren Schock. Jetzt entwickelte sich das, der menschlichen, später beschriebenen Veränderung, absolut analoge Bild mit tödlicher Urämie. *Zollinger* sah klinisch einen Anstieg des Reststickstoffs, welcher bereits am 5.—6. Tag um 180—240 mg % schwankte. Die Ausscheidungskurven waren weniger gesetzmäßig. Bei einer Großzahl der Kranken fand sich zwischen dem ersten und dritten Tag fast keine Ausscheidung. Selten sank diese erst um den 5. Tag auf den Nullwert. Wieder andere Krankheitsfälle hatten am 3. Tag einen rapiden Anstieg der Urinmenge. Die meisten Patienten jedoch blieben bis zum Schluß oligurisch. Makroskopisch beschreibt *Zollinger* am 3. Tag einen Anstieg der Nierengewichte auf 600 g. Vom 10. Tag an wurden häufig wieder normale Gewichtszahlen verzeichnet. Es handelte sich meist um vergrößerte Nieren, deren Oberfläche prall erschien. Sie waren feucht, blaß, gelblich braun. Ebenso zeigte sich eine braune Färbung der Schnittfläche. Rinde und Mark waren unscharf begrenzt, erstere ließ eine Verbreiterung erkennen und quoll hervor. In einzelnen Fällen fand er eine radiäre, rötliche Streifung. Die Papillen erschienen düster rotblau. Das Parenchym war abnorm brüchig. Bei der mikroskopischen Untersuchung sah *Zollinger* starke Hyperämie an der Markrindengrenze, in der Rinde manifestierte sich eine hochgradige Verquellung der Glomerulusschlingen, mäßige Schwellung des Epithels der Hauptstücke und Schädigung der Mittelstücke und der *Henle'schen* Schleifen. Vereinzelt ging diese bis zur Nekrose. Diese Nekrosen führten dann zu lokalisierten, leucocytären

Entzündungen und zu Einbrüchen in die Venen. Es entstanden so „tubulovenöse Anastomosen“ und diese erklären die bei der Hämolyse auftretenden Hämaturien. Am 8.—10. Tag zeigte das Epithel der *Henle'schen* Schleifen starke Wucherung der Zellen und teilweise starke Mitosen. Der Gehalt an Hämosiderin in den Epithelzellen war auffallend gering, dagegen fand sich Hämoglobin in Form von feinsten Tropfen und brauner Färbung. In den distalen Teilen nahmen Zylinder von meist granulärem Aussehen zu. Sie erinnerten eindeutig an Erythrocyten-Zylinder und waren von unterschiedlicher Größe, müssen deshalb als Hämoglobin-Eiweißschollen bezeichnet werden. Auch in den Sammelröhren und besonders in den Papillenspitzen häuften sich die beschriebenen Zylinder. Es ist dadurch erlaubt, die mikroskopische Diagnose einer Chromoproteinniere zu stellen. Im Interstitium dieser Nieren ist immer ein Oedem anzutreffen, das unterschiedliche Stärke aufweist. Ferner sind um die Tubuli und speziell um die Venen reichlich Plasmazellen angeordnet, spärlicher lassen sich Lympho- und Histiocyten und Eosinophile erkennen. Die Gefäße sind außer einer geringen Verquellung unauffällig, ebenso ist das Nierenbecken in der Regel unverändert. Bei Untersuchungen, die *Zollinger* mit *Rosemund* anstellte, fanden sich runde, leicht zackig begrenzte Kristalle in den Hauptstücken, die man als Ca-Oxalat-Kristalle anzusprechen vermag. Derselbe Befund ist bei anderen akuten, urämisch verlaufenden Erkrankungen von den Autoren beschrieben worden. In diesen Fällen bestand eine schwere Acidose. Die von *Zollinger* aufgezeigten Nierenveränderungen nach Hämolyseunfall sind nicht in die Reihe der bisher bekannten Krankheitsbilder einzuordnen, sie setzen sich vielmehr aus 3 Faktoren zusammen, so daß man bei diesem Krankheitsbild eine Kombination von Veränderungen bei interstieller Nephritis, toxischer Nephrose und primärer Nierenanoxämie findet.

*Lucké* (7) sieht makroskopisch die Nieren ebenfalls vergrößert, weich und mit leicht abziehbarer Kapsel. Auch bei seinen Untersuchungen war die Schnittfläche blaß und zeigte hervorquellende Rinde und bräunlich rotes Mark, das verstärkte Streifenzeichnung aufwies. Im mikroskopischen Bild waren Degenerationen des Epithels im dicken Schenkel der *Henle'schen* Schleife und in den Schaltstücken zu finden. Vereinzelt waren diese sogar bis zur Nekrose fortgeschritten. In der Umgebung der Tubuli, die krankhaft verändert erschienen, beschreibt der Autor ein Oedem mit leucocyitärer Reaktion des Stromas, häufig Kombination mit Thrombose der zugehörigen Vene. Auch hier konnten Hämoglobinzylinder in den unteren Abschnitten der Tubuli und in den Sammelröhren festgestellt werden. Die Glomeruli sowie die dünnen Schenkel der *Henle'schen* Schleife zeigten sich nur gering strukturell verändert. *Daniels* (8) sah anatomisch ebenfalls ein interstitielles Oedem, von den Tubulusepithelien berichtet er leucocytäre Infiltration, Entartung und Nekrose, ferner beschreibt er einen Niederschlag von

Pigment in den Tubuli, das er als Hämoglobin bezeichnet. *Zollinger* (6) lehnt die von *Maasshoff* bereits gebrachte Theorie der Entstehung der geschilderten Nierenveränderungen durch einfache, mechanische Verstopfung mittels Hämoblobinschollen ab. Er führt die Entstehung auf eine toxische Nierenbeeinflussung zurück, eine Theorie, die auch *Willenegger*, *Schürch* und *Knoll* (9) vertreten. Diese Autoren haben ebenfalls Nierenschäden mit Anurie, deutliche Nekrosen der Leber und hämorrhagische Diapedesisblutungen beschrieben. *Lemke* (10) kommt auf Grund seiner anatomischen Befunde zur selben Ansicht. *Heppner* (11) spricht ebenfalls von einem Spasmus der Gefäße und dem mechanischen Verschuß der Kanälchen, die durch ein toxisch agierendes Globin, das zu dem Stroma der hämolysierten Blutkörperchen in Beziehung steht, ausgelöst werden. *Oehlecker* (12) beschreibt, daß in ganz schweren Fällen neben dem freiwerdenden Hämoglobin auch die Stromata der aufgelösten Blutscheiben und toxische Eiweißkörper eine Rolle spielen. Nach der Ansicht von *Zollinger* (6) kommt es, wie im Tierexperiment künstlich erzeugt, durch die Schwellung der Nieren zu einem Nierenglaukom, da die Nierenkapsel einer Ausdehnung des Organs entgegenwirkt. Somit tritt eine ungenügende Durchblutung auf, es entsteht eine Epithellaesion auf anoxischer Basis. Ferner wird eine ungenügende Filtrationsleistung der Glomeruli ausgelöst. Die interstitielle Entzündung letzten Endes führt zum Ausfall der distalen Tubuli und somit zur vollständigen Anurie. Kommt es später zur Polyurie, so ist dies nur eine scheinbare Mehrausscheidung. Das Fehlen einer Rückresorption täuscht eine vermehrte Filtration vor.

Die bisher beschriebenen krankhaften Veränderungen bei Hämolyseunfall, der trotz aller Vorsichtsmaßregeln in seltenen Fällen unvermeidbar ist und zu 50% tödlich endet, haben sich hauptsächlich auf das feingewebliche Bild der Nieren beschränkt. *Marggraf* (13) vermutet, daß diese Transfusionszwischenfälle häufig bei solchen Erkrankungen auftreten, die verstärkten Eiweißzerfall, wie Carcinome, Leucämien und Verbrennungen, aufweisen. *Kunz* und *Weber* (14) stellten regelmäßig eine Hämosiderose der Milz fest. *Zollinger* (6) fand in der Leber, in ganz vereinzelt Fällen, zentroacinäre Nekrosen. Er führt diese jedoch mehr auf das Kreislaufversagen zurück. Auch bei der häufigeren zentroacinären Verfettung und dem meist auftretenden Leberoedem beschreibt dieser Autor keine Haemosiderinablagerungen, während *Lucké* (7), neben den oben bereits erwähnten zentralen Nekrosen der Lobuli, von Haemosiderinablagerungen in den *Kupffer'schen* Sternzellen spricht. *Kupjanow* (15) sah auch degenerative Erscheinungen im Leberparenchym. Als weiteres, wichtiges Symptom bezeichnet *Zollinger* (6) das Oedem, das nach seinen Angaben vornehmlich in der Lunge, später aber auch in der Subcutis auftrat und durch Höhlenergüsse ergänzt wurde. Es treten ferner Organveränderungen bei Verabreichung mehrerer Bluttransfusionen, auch gruppengleichen und im Rh-Faktor übereinstimmenden Blutes

auf. Dabei kommt es zu einer Pigmentablagerung und fibrösen Reaktion in verschiedenen Organen. Das Vollbild einer Hämochromatose, mit entsprechenden Hämosiderinverteilungen in den einzelnen Körperorganen, wurde nur in vereinzelten Fällen beobachtet. Es konnte dabei nicht sicher nachgewiesen werden, ob bereits vorher schon eine Hämochromatose bestanden hat. Jedenfalls kann man in diesen Fällen, den mehrmals durchgeführten Transfusionen, den Wert eines erhöhten Eisenangebotes, bei Anlage zur Hämochromatose zumessen. *Cottier* (16) berichtet bei einigen Kranken von einer allgemeinen Hämosiderose bei Panhämocytopenie. Seine Beispiele erscheinen besonders geeignet, die unterschiedlichen Formen von Pigmentablagerung und fibröser Reaktion verschiedener Organe, nach wiederholten Bluttransfusionen, darzutun. In einem Fall ergab sich eindeutig das Bild eines chronisch hämolytischen Zustandes. Es kam zu einer ausgedehnten Ablagerung von Hämosiderin in den Organen des RES. Die Milz war deutlich vergrößert, es fand sich eine Vermehrung der Pulpazellen und eine Speicherung des obengenannten Pigmentes. Dieses war auch in den Endothelien der Lymphknoten zu finden. Ferner trat eine Speicherung von Blutpigment in den Sternzellen und in den Leberparenchymzellen selbst zutage. Eine fibröse Umwandlung am Ort dieser Ablagerungen war nicht feststellbar. Die übrigen drüsigen Organe zeigten keinen Eisenfarbstoff.

Im anderen Fall war es zur allgemeinen Hämochromatose gekommen. Bei ihr zeigt die Leber mehr Eisengehalt, als durch die Transfusionen übertragen worden war. Die Anhäufung von braunem Pigment war nicht auf die Leber beschränkt, es kam zur Beteiligung von Milz, Niere und Pankreas und anderen drüsigen Geweben.

Letzten Endes ist noch über die Veränderungen nach Verabreichung von Zitratblut zu berichten. *Autmaring* (17) beschreibt klinische Unverträglichkeit mit Blutverschiebung nach Zitratblut, das eine Konservierung von 72 Stunden erfahren hatte. *Knoll* (18) untersuchte 5%ige Zitratlösung und fand, daß die Zahl der Erythrocyten am 14. Tag abfiel. Daneben traten bereits am 8. Tag morphologische Veränderungen der roten Blutzellen, wie Stachelzellenform und Farb-  
abnahme, auf. Eine Resistenzminderung stellte sich am 2. Tag ein, sie sinkt mit längerer Konservierung mehr und mehr ab. Auch die Leucocyten erfahren eine Veränderung. Ihre Zahl nimmt ab, Plasma und Kern treten aus dem Zellverband heraus, die Unterscheidung zwischen Lympho- und Leucocyten ist nicht mehr möglich. Auch die Thrombocyten waren vom 16. Tag an nicht mehr zu zählen. Die gleichen Ergebnisse erzielten *Freund* (19) und *Hesse* (20), *Sudder* (21), *Jeanneney* (22), *Scarborough* (23), *Harald*, *Thompson*, *Karavanov*, *Zenker* und *De Gowin*. Sie bestätigen die morphologische und chemische Veränderung des Blutes, die verhältnismäßig früh eintritt und sprechen davon, daß die Verwendung der reinen Zitratlösung strenggenommen nur 8 Tage möglich ist. *Rasch*

beschreibt eine Schädigung des Myocards nach Verabreichung von Zitratblut (24), und in einem von *Zoedler* (25) beschriebenen Fall kam es unter urämischen Erscheinungen am 2. Tage nach Transfusion von 500 ccm gruppengleichen Zitratblutes zum Exitus. Er fand in den Nierenschnitten schwere degenerative Schädigungen der Tubuli contorti, wie trübe Schwellung bis Nekrose der Epithelien. Ferner beobachtete er massenhaft Ery- und Hämoglobinzylinder in den distalen Tubulusabschnitten. Das Interstitium und die Glomeruli waren unverändert. Die Unverträglichkeit des Zitratblutes scheint von der stundenlangen Lagerung im Brutschrank herzurühren. Wahrscheinlich war es zu Eiweißveränderungen bzw. zu Eiweißausfällungen gekommen. Man kann in diesem Falle eventuell mit einer Hämolyse in vitro beim Spenderblut rechnen. Auch *Willenegger* (26) bezeichnet das Zitrat als keinesfalls biologisch indifferent. Er gibt an, daß man von einer gewissen Konzentration an mit einer starken Herabsetzung der Phagocytose zu rechnen habe.

Bei Betrachtung all dieser Veränderungen nach Bluttransfusionen, können wir feststellen, daß die Zahl der Schäden im Vergleich zu ihrer therapeutischen Wirkung sehr gering ist.

### *Eigenserum*

*Jelin* (27) entnahm im Tierexperiment Meerschweinchenblut und spritzte den gleichen Tieren das Serum intraperitoneal. Bei der histologischen Untersuchung, der in verschiedenen Zeiträumen getöteten Tiere, stellte der Autor dieselben Veränderungen fest, wie sie bei der Zufuhr arteigener und artfremder Seren aufzutreten pflegen. In den ersten Tagen fanden sich in der Leber Gefäßerweiterungen und Gefäßmäntel aus Lymphocyten und Polyblasten. Ferner wurden kleine Infiltrate aus denselben Zellen beobachtet. Später traten in der Leber große Partien mit glasig, durchsichtigem Protoplasma auf. In der Lunge waren Gefäße und Kapillaren erweitert, es manifestierten sich geschwollene Endothelien und vereinzelt kleine Blutergüsse. Auch hier fanden sich die eben in der Leber beschriebenen Gefäßmäntel. In der Niere waren sowohl die Kapillaren als auch die Glomerulusschlingen erweitert. Um letztere und um die gewundenen Kanälchen traten stellenweise Infiltrate auf. In der Milz war eine unspezifische Entzündung mit Erweiterung der Gefäße und eine Zellvermehrung in der Pulpa zu erkennen. Die Lymphknoten zeigten histologisch eine Lymphadenitis. Auch im Pankreas und in den Nebennieren wurde eine Hyperämie manifest. Der Autor spricht von einem „Fremdstoff“ im Organ, sobald das Eigenserum die Gefäße verlassen hat. *Letterer* und *Geisendörfer* (28) führten ebenfalls Experimente durch, in denen sie Meerschweinchen Eigenblut oder Blut

anderer, artgleicher Tiere subcutan bzw. intraperitoneal verabreichten. Bei der subcutanen Anwendung traten erst bei der zweiten Injektion die oben beschriebenen Gefäßmäntel im großen Netz und in der Milz auf. Bei Infusion arteigener, aber körperfremder Seren konnte das Auftreten von ausgedehnten Oedemen mit Sperre der Gefäße beobachtet werden. Wurde das Serum jedoch intraperitoneal gegeben, so kam es zur Ausbildung von Exsudaten und Veränderungen in Milz und Leber mit Vergrößerung der Endothelzellen. Die Schäden sind im Grunde genommen die gleichen, wie die durch artfremdes Eiweiß erzeugten. Ihr Unterschied liegt nur im Grad der Stärke. *Schallock* (29) beobachtete im Tierversuch nach Serumtransfusion das Erscheinen von körnigen Massen in der Leber und in den Nieren. Er sah Sternzellverfettung, Degeneration der Leberzellen und in den Nieren Degeneration der Tubulusepithelien, perikapilläres Oedem und hyaline Thromben in einigen Gefäßen. Diesen Tierversuchen schlossen *Heinlein* und *Muschallik* (30) weitere Untersuchungen am Kaninchen an. Bei längerer Zufuhr von artfremdem Eiweiß fanden sich neben Parenchymschäden vor allem solche am Gefäßbindegewebsapparat. Die letzteren manifestieren sich in fibroider Verquellung des Bindegewebes, Verquellung der Gefäßwände mit Granulombildung sowie in reaktiver Zellwucherung im Endocard. Die Herzmuskelfasern zeigten degenerative Veränderungen, die Leber wies kleinere Nekrosen neben Vakuolenbildungen in den Parenchymzellen auf.

Um mit arteigenem Eiweiß die zu beschreibenden Organveränderungen zu erzielen, bedarf es hoher Einzeldosen und kurzer Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen. Dennoch berichten die beiden letztgenannten Autoren in ihren Tierexperimenten von geringgradigen Veränderungen. Die Parenchymschäden treten gegenüber den Reaktionen am Gefäßbindegewebsapparat in den Hintergrund. Sie zeigen sich hauptsächlich in Veränderungen der Herzmuskelfasern. Die Kernfärbung ist teilweise schlecht, manchmal können nur die Konturen derselben dargestellt werden. Dazwischen lassen sich Herde von scholligem Zerfall erkennen, ferner sind auch hier kleine Lebernekrosen auffindbar. Am Gefäßbindegewebsapparat treten perivaskuläre Infiltrate, gewucherte Adventitiazellen und Lymphocyten auf. Das interstitielle Bindegewebe ist oedematös verändert. Unter das Endothel des Endocards sind lymphocytäre Zellhaufen eingelagert, so daß es an diesen Stellen zu kleinen Vorbuckelungen gekommen ist. Teilweise fehlt an diesen Stellen auch das Endothel bei gleichzeitiger Bildung kleiner Fibrinwärzchen. In der Leber ist das Endothel geschwollen, zum Teil abgehoben. Die Lungenkapillaren enthalten Anhäufungen von eosinophilen Zellen. Auch das Alveolarepithel der Lunge weist an vielen Stellen eine Umwandlung auf. Hier kommt es zur Palisadenstellung und gelegentlicher Abhebung. In einigen Lungenvenen finden die Autoren Infiltrate von Rundzellen und Leucocyten. Die Gefäßwände sind aufgelockert und hatten den

Austritt von Plasma gestattet. Aus den bisher angeführten Untersuchungen ergibt sich der Schluß, daß auch körpereigenes Serum antigene Wirkung entfalten kann, eine Tatsache, die von *Löschke* (31), *Jelin* (27) und *Moon* (32) bestätigt wird. Es handelt sich wohl um die Reaktion kreislaufwirksamer Stoffe. Die allergisch hyperergischen Reaktionen bei Verwendung arteigener Seren unterscheidet sich nur durch geringere Stärke von denen mit artfremdem Eiweiß.

### *Physiologische Kochsalzlösung und Lösung von Salzgemischen*

Das Ziel der Infusion von reinen Salzlösungen ist der Ersatz des verlorengegangenen Wassers. Die Salze haben den Zweck, Isotonie der zugeführten Flüssigkeit mit dem Blut herbeizuführen.

Schon 1877 führten *Conheim* und *Lichtheim* (33) intravenöse Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung, unter dem Gesichtspunkt einer gewissen Beziehung zwischen Infusion und Magen, durch. Sie verwendeten dabei jedoch weit über den therapeutischen Dosen liegende Flüssigkeitsmengen. Am Kaninchen und bei Hunden zeigten sich bei diesen Versuchen eine mäßige Hypersekretion und Aufschwellung drüsiger Organe. Ferner fanden die Autoren ausgesprochene Veränderungen am Magen in Form von hochgradiger Schwellung der Wand. Diese erreichte bisweilen eine Dicke von 2 cm. Stets kam es neben oedematöser Aufquellung im Mesenterium, im Pankreas und in den Speicheldrüsen zum Auftreten von Ascites. *A. W. Fischer* (34) konnte 1944 diese Befunde bestätigen. In den jüngsten Experimenten verwandte man radioaktives  $\text{Na}^{24}$ , das man in Lösungen zur Anwendung brachte. Nunmehr konnte mit dem Geigerzähler örtliche Ablagerung und Konzentration bestimmt werden. *Schwaiger* und *Schmeisser* (35) führten diese Versuche an Hunden durch. Sie konnten bei Gaben von 500 ccm bereits geringgradige, oedematöse Auflockerung und Verbreiterung der Magenwand im Bereich des Antrums und des Pylorus feststellen. Betrug die verabreichte Menge etwa 1000 ccm, so traten die oedematösen Verquellungen im Bereich der Cardia, des Fundus und des oberen Korpusteiles auf. Die Wandverdickung war 3,5 cm. Es hatten sich große Oedemblasen entwickelt. Beim Einschneiden quoll aus der Schnittfläche reichlich Oedemflüssigkeit. Die letzteren Untersuchungen ließen keine Verbreiterung der Antrum- und Pyloruswand erkennen, die Schleimhautfältelung war hier völlig intakt. *Schega* (36) weist ebenfalls am lebenden und narkotisierten Versuchstier starke Gewichtszunahme infolge Oedembildung nach. Er entnimmt 40% der Gesamtblutmenge und ersetzt sie durch physiologische Kochsalzlösung. Dabei beobachtet er die Oedembildung kurz nach Infusionsbeginn und verweist mit Recht auf die Gefahr der Flüssigkeitsansammlung am Magen-Darm-Kanal bei neugebildeten Enteroana-

stomosen. *Wildegans* (37) erklärt die Oedembildung dadurch, daß er von einem schnellen Diffundieren des Kochsalzes ins Gewebe spricht. Dort zieht das Salz Wasser an. Die flüchtige hämodynamische Kompensation weicht sehr schnell einer verschlimmernden Dekompensation, die bei Oedembereitschaft zur Salzwasserüberflutung der Gewebe führt. Somit kommt es zur Minderversorgung mit Sauerstoff und dadurch zur Acidose, welche ihrerseits wieder die Kapillarpermeabilität steigert. *Lawrence* und *Litefield* (38) sahen nach Infusion von Kochsalzlösung mehrfach Nierenschädigungen, die besonders dann manifest wurden, wenn die Lösungen kalt verwendet wurden. Sie beschreiben beträchtliche Stauungen und Oedeme der Nieren. Die Organe sind im ganzen groß, dunkelrot und fest. Im Mikroskop findet sich deutliche Gefäßfüllung, die in den Pyramiden am stärksten in Erscheinung tritt. Das Zwischengewebe ist oedematös. Ferner kommt es zur parenchymatösen Degeneration. *Albert Sippel* (39) bestätigt diese Nierendegenerationen selbst bei Verwendung völlig einwandfreier Lösungen. Er warnt deshalb, besonders bei nicht ganz intaktem Nierenepithel, vor der Verabreichung von physiologischer Kochsalzlösung als Blutersatzmittel. *Raum* (40) erzeugte eine hydropische Vacuolisierung des Leberzellprotoplasmas, während *Rössle* (41) behauptet, daß die parenchymatösen Organe durch Kochsalzinfusionen starke degenerative Schädigungen erfahren. Er sah ferner oedematös aufgetriebene Nieren, die Leber erschien im ganzen groß, die Läppchenzeichnung war verwischt. Das Organ zeigte ein mattes, gelbbraunliches Aussehen. Mikroskopisch waren die Leberzellen undurchsichtig, wolkig, der Kern war kaum zu erkennen. Es handelte sich demnach um eine trübe Schwellung der Leber. Ferner berichtet er, daß der Herzmuskel blaß, hellbraun und morsch erschien. Die Querstreifung war im mikroskopischen Bild verwaschen, das Plasma erschien wolkig. Daneben fand man starken Meteorismus des Dünn- und Dickdarmes. *Rössle* macht für diese massiven Veränderungen die lokalen und allgemeinen Oedeme nach der Kochsalzinfusion verantwortlich.

Wegen der klinischen Unverträglichkeit — es werden häufig Schüttelfröste nach der Infusion von physiologischer Kochsalzlösung beschrieben — zog man die Lösungen von Salzgemischen vor. In ihnen herrschen ähnliche Ionenkonzentrationen wie im Blut. Jedoch auch von Subsido, einer Lösung von Salzgemischen, die zur Gefäßabdichtung Rutin enthält, berichtet *Schega* (37), daß es zu den gleichen oedematösen Veränderungen des Magen-Darm-Kanals gekommen ist, die er im Tierversuch nach einfacher NaCl-Lösung fand. *Ahnefeld* (42) dagegen berichtet, bei nicht geschädigtem Gefäßpräparat, von einer relativ langen Durchströmung mit Subsido, ehe es zur Ausbildung von Oedemen kam. Nach durchschnittlich 245 Minuten jedoch mußten auch diese Versuche, wegen starker, die weitere Infusion behindernder Oedeme abgebrochen werden.

Hauptursache jedoch für die Einführung von weiteren Blutersatzmitteln waren nicht die nach physiologischer Kochsalzlösung und Lösung von Salzgemischen auftretenden, krankhaften Veränderungen der verschiedenen Organe, sondern die Tatsache, daß diese Therapeutica nach kurzem die Blutbahn und somit den Kreislauf wieder verlassen. Um die rasche Ausscheidung solcher Lösungen zu verhindern, führte man den Blutersatzmitteln schwer auszuscheidende Stoffe in Form von Kolloiden zu.

### *Gummi arabicum*

Das erste Kolloid, das in der Herstellung von Blutersatzmitteln verwendet wurde, war das Gummi arabicum. Bei seiner Anwendung sahen *Andersch* und *Gibson* (43) in der Leber von Versuchstieren eine starke Vacuolenbildung und nahmen an, daß es sich hier um Ablagerung von Gummi arabicum handeln müsse. Damit in Verbindung zu bringen war die Veränderung der Gallenzusammensetzung. Gallensäuren und Bilirubin nahmen ab, letzteres wurde durch einen hellen Farbstoff ersetzt. Diese Feststellung hat insofern Bedeutung, als andere Autoren eine Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Galle schon frühzeitig bei Leberschaden beschreiben. Zuweilen konnte dieser sogar anatomisch noch nicht nachgewiesen werden. *Andersch* und *Gibson* gelang es, einen großen Teil des infundierten Gummis als Ablagerung in der Leber aufzufinden. *Heckel*, *Erikson*, *Yuile* und *Knutti* (44) führten die gleichen Versuche am Hund durch. Sie sahen die Leber der Tiere geschwollen. Es war eine Glykogenverarmung der vacuolären Leberzellen aufgetreten, die Kerne erschienen pyknotisch. Auch in der Milz traten ähnliche Vacuolenbildungen der Zellen zutage, desgl. in der Niere. Hier hatten die Epithelien feinvacuoläres Aussehen erlangt. Ferner waren plasmazelluläre und lymphocytäre Infiltrate anzutreffen. Weitere anatomische Veränderungen im Hundeversuch gibt *Hoitink* (45) an. Er sah subendocardiale und subepicardiale Blutungen, neben Blutungen im Myocard, besonders in den Papillarmuskeln, in den Mitral- und Pulmonalklappen, in der Pleura, im Mesenterium und an der Oberfläche des Pankreas. Außerdem trat eine große Blutfülle in der Leber ein, selten ein Entzündungsherd in der Lunge und einmal Hyperämie im Gehirn. Sehr aufschlußreich sind die Versuche von *Schallock* (29) mit Gummi-arabicum-Lösung. Er beschreibt regelmäßige Organveränderungen an Leber und Milz. In der Leber fanden sich auffallende Glykogenverarmung der Zellen, Erweiterung der Kapillaren und Absonderung von körnigen Massen. Ferner konnte das Austreten von Eiweiß aus den Kapillaren beobachtet werden. Die Nieren waren hierbei schon makroskopisch auffällig. Sie zeigten fleckige Degeneration oder bandförmige Blutverteilung. Das Parenchym war blaß, durchsichtig

und erinnerte an das Parenchym bei Amyloidose. Histologisch erkannte der Autor Eiweißablagerungen in den Tubuli und körnige, vacuolige Degeneration der Epithelien der Hauptstücke. Die eben beschriebenen Leberveränderungen mit schaumigem Aussehen der durch Bildung von Vacuolen im Cytoplasma aufgequollenen Leberzellen referiert *Heckel* (46). Auch *Bayliss* (47) berichtet von 3 Sektionen, bei denen nach Gummiinfusion die beschriebenen Leberschäden erkennbar waren. In diesen Fällen war 6%ige Akazienlösung zur Anwendung gekommen. *Keith, Power* und *Wakefield* (48) konnten noch nach 3 Jahren Spuren von Gummi arabicum im Blute nachweisen. *Suddiford* (49) beobachtete nach Infusion des genannten Kolloids zwei Todesfälle. Bei der Sektion des einen Falles fand sich eine destruierende Leberschädigung.

Neben diesen soeben zusammengestellten Veränderungen im pathologisch-anatomischen Sinne, beschreiben *Warwey, Dick* und *Andersch* (50) weitere Organveränderungen wie Abnahme des Hämoglobingehaltes im Tierversuch. Ferner finden sie ein Absinken der Plasmaproteide; das Blutvolumen wächst unter gleichzeitiger Verminderung des Gesamteiweißes. Albumin/Globulin- und Fibrinogenfraktion zeigen sich deutlich erniedrigt, bei nur langsamer Regeneration. Das Fibrinogen kann so stark abfallen, daß dadurch nicht selten Gerinnungsstörungen und eine Verlängerung der Blutungszeit verursacht werden. Auch *Korth* (51) spricht von einer Plasmaverschiebung mit Abfall des Erythrocytenvolumens. Die zirkulierende Gesamtblutmenge steigt, eine Anzahl der Erythrocyten wird in die Depots verlagert. Es kommt demnach zu einer Hydrämie, die, wie auch im Tierexperiment festgestellt, eine erhebliche Kreislaufbelastung hervorruft. *Jackson* und *Frayser* (52) nehmen an, daß das Hämoglobin, das Zellvolumen und die Zahl der roten Blutkörperchen stark abnehmen. Das weiße Blutbild zeigt keine nennenswerten Veränderungen. Zu erwähnen ist noch das Auftreten einer starken Senkungsbeschleunigung nach Infusionen mit Gummi arabicum.

Im Gegensatz zu den soeben von uns aufgeführten, schweren Organveränderungen im Tierversuch und auch im menschlichen Organismus, die hauptsächlich von amerikanischen Autoren berichtet wurden, stehen die Ausführungen von *Korth* und *Heinlein* (51). Sie konnten bei Versuchen an Hunden und Kaninchen keine anatomischen Veränderungen nach Gummiinfusionen nachweisen. Die Widersprüche lassen sich zum Teil durch die wechselnde Zusammensetzung von Gummi arabicum und durch seine wechselnde Dosierung erklären. Es steht jedoch nachweisbar fest, daß ein Abbau des eben behandelten Kolloids im menschlichen Organismus nicht möglich ist. Die Gummikolloide, wurden sie nun in normalen Dosen verabreicht oder überdosiert, werden auf Jahre hinaus in der Leber gespeichert. Es kommt dadurch zur Leberschwellung und zur Schädigung der Leberfunktion. Auch im Serum konnten noch nach 4 1/2 Jahren Gummi-

kolloide nachgewiesen werden. Dadurch wird die Eiweißnachbildung besonders von Fibrinogen gehemmt. All diesen Gefahren und Schäden entsprechend, ist man in letzter Zeit davon abgekommen, Gummilösung als Blutersatz anzuwenden.

### *Periston*

Das handelsübliche Periston stellt eine sterile, blutisotonische Flüssigkeit dar, die durch das in ihr gelöste Kohlendioxyd ganz schwach sauer reagiert. Ferner enthält es eine 4,5%ige Lösung des Kolloids Polyvinylpyrrolidon, auch Kollidon genannt, welches ein Kettenpolymerisat darstellt, und für die Einstellung des Viskositätsgrades von Periston verantwortlich ist. Kollidon besitzt ein mittleres Molekulargewicht von 40 000 — 50 000.

In seinen Tierversuchen mit Periston stellte *Bargmann* (53) zunächst kurzfristige Experimente an weißen Ratten an. Er verabreichte 5 Tage lang täglich 700 mg Kollidon pro kg Körpergewicht als 7%ige Lösung, intravenös. Danach sah er in der Milz eine Vacuolisierung der Reticulumzellen der roten Pulpa, die vor allem in den peripheren, subkapsulären Organabschnitten auftrat und in ihren Ausmaßen sehr schwankte. Die Vacuolen lagen im Cytoplasma aufgeblähter Reticulumzellen. Der sichere Nachweis, ob es sich hier um Ablagerungen von Periston handelte, konnte aus Ermangelung eines spezifisch, histochemischen Nachweises nicht gebracht werden. In der ersten Serie der Dauerversuche wurden 5 Wochen lang 350 mg Kollidon pro kg Körpergewicht, in der zweiten Serie 700 mg pro kg Körpergewicht injiziert. Nunmehr wurden in der Leber beider Serien geschwollene Sternzellen mit kleinen Vacuolen gefunden. In der gesamten roten Pulpa bei allen Versuchstieren war eine Vacuolenbildung zu erkennen. Die Milzknötchen wiesen wenig Höhlen auf, ebenso das Knötchenzentrum. In den zentralen Organbezirken waren die Vacuolenbildungen deutlich ausgebildet. In Serie I waren verständlicherweise geringere Veränderungen zu beobachten. Betrachtet man nun die in der Milz beschriebenen Vacuolen bei Immersionseinstellung, so ist zu erkennen, daß es sich bei ihnen um aufgetriebene Elemente handelt, die als abgelöste, vergrößerte Reticulumzellen aufgefaßt werden können. Ihr Cytoplasma wird aus einem zarten Maschenwerk gebildet, das leere Räume umschließt. Es bestehen die verschiedensten Arten von klein- bis großvacuoligen Schaumzellen. In vielen Fällen waren die Reticulumzellen zu großen, blasigen Gebilden umgewandelt. Ihre Kerne trugen häufig das Merkmal des Zellzerfalls. Nicht sicher nachweisbar war, ob das feine Gerinnsel in den Hohlräumen Periston darstellte. Die Sudanfärbung verlief negativ, bei Eisenfärbung trat eine fein- bis grobkörnige Blaureaktion zutage. Sie entsprach hauptsächlich der in manchen Präparaten sichtbaren Ablagerung von braunem

Pigment, das man wohl als Hämosiderin bezeichnen kann. Die ebenfalls am Hund durchgeführten Versuche mit Kollidon ergaben Verdichtungen reticulären Gewebes, die in Form von Kapillarlhülsen manifest wurden. Zusammenfassend ist von den durch *Bargmann* durchgeführten Tierversuchen zu sagen, daß bei parenteraler Gabe von Periston im Milzreticulum Schaumzellen erkennbar werden, von denen mit Sicherheit anzunehmen ist, daß sie Periston enthalten. Jedoch auch bei langanhaltender, intravenöser Verabreichung beschränkt sich die Gewebsschädigung auf degenerative Veränderungen in Form der Schaumzellen. *Ammon* und *Müller* (54) setzten die tierexperimentellen Untersuchungen fort und verabreichten Kaninchen in intervenösen Injektionen bis zu 28,7 g Kollidon. Einige Tiere wurden alsdann nach der letzten Infusion getötet, andere bis zu 41 Wochen beobachtet. Zur Blockierung des RES wurde Günther-Wagner-Ausziehtusche verwandt. Makroskopisch fanden sich bei der Sektion keine groben Veränderungen. Mikroskopische Untersuchungen der Milz zeigten regelmäßig Umwandlungen in wabige Strukturen und ebenfalls die von *Bargmann* (53) bereits erwähnten Schaumzellen, die an die bei Speicherkrankheiten beobachteten erinnern. Daneben kam es zur Anhäufung von großen, mehrkernigen Zellen. Die Bluträume waren erweitert und boten den Anblick von reichlich geronnenen Massen, die zuweilen in einer „Restlichtung“ Zelleinschlüsse erkennen ließen. Die Farbreaktionen zeigen Übereinstimmung mit den obengenannten Präparaten: Fettfärbung negativ, bei Eisenfärbung Häufung eisenhaltigen Materials, durch Blaufärbung gekennzeichnet. Diese blauen Massen sind in Form von „Hülleneisen“ angeordnet. Bei genauer Untersuchung ergab sich auch eine Veränderung an der Leber. Diese trat im Bereich der *Glisson'schen* Scheiden und intralobulär auf. Die Kapillaren erschienen hier stark erweitert und waren ausgefüllt von geronnenen Massen, die keine Fibrinreaktion zeigten. Die Lichtung der Gefäße war durch geschwollene Endothelzellen zuweilen eingeengt. Es war oft unklar, ob die scholligen, geronnenen Massen in den Zellen der Gefäßwand gespeichert, oder der Kapillarwand nur aufgelagert waren. In der Umgebung aber fehlten die Reaktionen auf die Gerinnungsvorgänge. Die Lymphknoten wiesen ähnliche Veränderungen wie die Milz auf, der Umfang derselben jedoch war geringer. Das Knochenmark des Femur einzelner Tiere ließ ebenfalls starke Ablagerung geronnener, homogener Massen erkennen. Auch hier wieder starke Anlehnung an die beschriebenen Bilder der Milz. Besonders auffällig aber war das Fettgewebe. Hier fanden sich Ablagerungen, die teilweise an das Endothel von Kapillaren gebunden waren, teilweise aber auch eine Speicherung in Bindegewebszellen wahrscheinlich machten. Im Herzen und in der quergestreiften Muskulatur waren weniger umfangreiche Ablagerungen zu erkennen.

Nach all diesen Ergebnissen, vor allem bei den Tieren, die man erst Wochen nach der Peristonmedikation tötete, kann man eine Speicherung von Kollidon

mit Sicherheit annehmen. Diese bleibt lange Zeit im Organismus verankert. Auffallend jedoch ist, daß eine Reaktion des umgebenden Gewebes nicht eintritt. Bei Tieren, deren Speichergewebe mit Tusche abgesättigt war, fehlten sämtliche beschriebenen Befunde. Die angeführten Bilder sind morphologisch von echten Speicherkrankheiten aus der Gruppe der Lipoidspeicherung nicht zu unterscheiden. Untersuchungen von *Fresen* und *Weese* (55) an Kaninchen und Hunden, denen man Dosen bis zu 1,4 g pro kg Körpergewicht verabfolgte, boten zunächst keine Veränderungen. Spätere Kontrollen aber ergaben nach 2—4 Wochen die auch von anderen Autoren berichteten Speicherzellen in Milz und Lymphknoten. Deutlich treten diese bei größeren Dosen, von etwa 6×2 g pro kg Körpergewicht, in den *Kupffer'schen* Sternzellen, im Knochenmark und in den Nebennieren auf. Die Autoren fanden die Größtzahl der Speicherzellen im Zeitraum zwischen der zweiten und vierten Woche nach der letzten Infusion. Nach weiteren 2 Monaten nahm ihre Zahl wieder ab. Langsam ließ sich eine unscharfe Konturierung ihrer Kerne erkennen, ohne daß das die Speicherung umgebende Gewebe Reaktion aufwies, eine Tatsache, die wir bereits bei den vorgenannten Autoren zur Kenntnis nehmen mußten. *Fresen* und *Weese* sprechen deshalb von einer „degenerativen Atrophie“ (*Rössle*). *Riedel* und *Zipf* (56) injizierten bei Ratten 2% des Körpergewichtes an Periston in die Schwanzvene und töteten die Tiere 10 Minuten bis 25 Stunden nach der Infusion. Sie fanden keine festen Ablagerungen körperfremder Substanzen. Dagegen zeigten die *Kupffer'schen* Sternzellen bei ihren Untersuchungen eine deutliche, zum Teil eine starke Vergrößerung. Die Milz zeichnete sich durch starke Blutfülle aus. Die Autoren sind ebenfalls der Ansicht, daß die Reaktion des RES mit einer Speicherung von Periston im Zusammenhang steht. Eine Blockierung des RES durch Infusion des genannten Blutersatzmittels konnte von *Barfuß* und *Eichler* (57) nachgewiesen werden. Sie zeigten an Versuchen mit Ratten und Kaninchen sowie mit Meerschweinchen ein Verbleiben von Kongorot im RES. Wird eine mehrmalige Infusion durchgeführt, so wird die Blockade deutlicher und bleibt bis zu 8 Wochen bestehen. Auch diese Autoren sahen erhebliche Milz- und Leberveränderungen im Mikroskop. Die *Kupffer'schen* Sternzellen erschienen blasig und besaßen stark flüssigkeitsdurchtränktes Protoplasma mit optisch leeren Vacuolen. Bei weiteren Gaben seien die Organe kaum mehr zu erkennen. Die Untersucher berichten ferner von einer völligen Rückbildung der genannten Schäden nach Absetzen des Mittels. Die bisher ausgeführten Beschreibungen haben deutlich einen Speichervorgang von Kollidon im RES bei verschiedenen Tierarten dargelegt. Es soll sich im Folgenden eine Beschreibung der Organveränderungen mit Periston beim Menschen anschließen.

Die zunächst betrachteten Speichererscheinungen beschäftigen sich mit Vorgängen im Säuglings- und Kindesalter. *Schoen* (58) untersuchte bei drei Säuglingen,

die mit Periston behandelt worden waren, die Organe und gibt einen eindringlichen Bericht wie folgt: „In der Leber fanden sich viele Rundzellen mit stäbchenförmigen Kernen und geschwollene Kupffer'sche Sternzellen in den Kapillaren. Die intrakapilläre Zellvermehrung war nicht gleichmäßig, die Zellen zeigten zartes, schaumiges Plasma, keine scharfbegrenzten Vacuolen. Manche umschließen in ihrem Zelleib fast die ganze Zelle einnehmende, blasige Gebilde mit zum Teil dunkler Randkontur. Die Kerne sind hier an den Rand gedrängt und halbmondförmig. An manchen Stellen beobachtet man in den Kapillaren ganze Gruppen dieser Zellen, an anderen Stellen ein dichtes Geschiebe kleiner und großer, scharf konturierter, blasiger Gebilde, zum Teil als Zelleinschlüsse, zum Teil als freie Gebilde zwischen fein- und grobfädige Substanzen eingelagert.“ Ergänzend dazu fanden sich im anderen Sektionsbefund im unveränderten Lebergewebe zahlreiche, aus Blasen und Vacuolen bestehende Herde, an denen zelluläre Reaktionen zur Entwicklung gelangt sind. Die Herde erreichen so das Aussehen von Granulomen. Riesenzellanhäufungen im Bereich der Herde, am Rande Leucozyten und Rundzellen waren zu beobachten. Mit Berliner Blaureaktion erfolgt das Auftreten von blauen Körnchen in Leberzellen und *Kupffer'schen* Sternzellen. Die Vacuolen zeigen eine blaue Hülle. In einem dritten Krankheitsfall waren bei einem Säugling die beschriebenen, aus Sternzellen umgewandelten „Speicherzellen“ in den Blutstrom gekommen, konnten aber in anderen Organen nicht nachgewiesen werden. In den vorher beschriebenen Fällen jedoch kam es in den Lymphknoten zur Ausbildung ähnlicher, großer Zellelemente mit schaumigem Protoplasma und Vacuolenbildungen. Im übrigen traten Riesenzellen in Hilusnähe auf, und zwar hatten sie das typische Aussehen von Fremdkörperzellen mit dichtem, homogenem Plasma und vielen Kernen. Ferner waren im Cytoplasma Blasen von verschiedenen Größen, teilweise mit dunklen Randstrukturen auffindbar. Die Milz zeigte zahlreiche Pulpa mit Hämosiderose. Vereinzelt kamen blasige Gebilde, die den Herden glichen, zur Darstellung. In der Lunge, für die noch die hämatogene Einschwemmung bereits intrazellulär gespeicherten Peristons in Frage kommt, fand man keine derartigen Fremdkörperzellen. Wahrscheinlich werden sie in den Lungenkapillaren weiter verändert. Durch hohe Peristongaben kommt es somit nach *Schoen* zu gewissen Reaktionen und Speicherungen, im wesentlichen an Organen des RES. Es läßt sich zeigen, daß bei längerer Verweildauer des Fremdstoffes in den Organen eine weitere Umwandlung dieser Substanz zustande kommt. Annahme einer Organveränderung im Sinne einer Parenchymschädigung ist nicht angebracht. *Jeckeln* (59) berichtet über „riesenzellartige Hyperplasien des Endothels von Knochenmarkkapillaren und über endangitische, riesenzellartige granulomatöse Veränderungen kleiner Lungenarterienäste“ bei Kindern nach Peristoninfusionen. Er schreibt dem Therapeuticum „Haptencharakter“ zu. Schon

der Zerfall der Speicherzellen könne eine Wirkung auf den sensibilisierten Organismus ausüben. *Weese* (55) vertritt die Ansicht, daß der Übertritt von Kollidon in die Lymphbahnen und in das RES einerseits von der „Molekülgröße“, nicht zuletzt aber von der „Permeabilität der Membranen“ abhängt. Demgemäß wird Periston leichter im entzündlichen und im jugendlichen, weniger differenzierten Mesenchym gespeichert. Diese Meinung wird auch von *Hüsselmann* (60) vertreten, der ebenfalls eine Neigung aller frischgeschädigter Gewebe zur Peristonspeicherung beschreibt. Er spricht von ausgedehnten Ablagerungen in Granulationsschwielen und Narbengeweben und in die proliferierte Intima größerer Gefäße. So wurde von ihm auch eine Ansammlung von Speicherzellen im Interstitium eines alten Hodens gefunden, während das Stroma der funktionierenden Organe frei blieb. Unter diesem Gesichtspunkt angestellte Untersuchungen ergaben innerhalb einer Epicardschwiele kleinzellige Infiltrate aus Lympho- und Granulocyten, Plasmazellen wie Eosinophilen. Ferner traten hier vielkernige Riesenzellen auf. Bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung kamen in einer Abszeßwand aufgetriebene, schaumzellige, einkernige Zellen zur Darstellung. Daneben lagen polymorphe, extrazelluläre Substrate und riesenzellige Speicherungen. *Hüsselmann* fand ebenfalls „perlschnurartig angeordnete, zelluläre Speicherungen in den Gewebsspalten und vielkernige Riesenzellen mit dicht zusammengedrängten Zellkernen in der Peripherie“. Das Plasma dieser großen Zellelemente erschien in der genannten Färbung optisch leer, stellenweise blaßblau. Auch nach physiologischen Gaben von Periston sind von dem Autoren Speicherungen beschrieben. Die Darstellung derselben gelang durch einfache Hämatoxylin-Eosinfärbung sowie mit Hämalaun. *Jeckeln* verwandte saures Kernrot. Auch mit Kongorot lassen sich die Einschlüsse erkennen, zur Gegenfärbung wird Hämalaun in Anwendung gebracht, nachdem man den Schnitt mit 5%iger Natronlauge behandelt hat. Jod und Geigyblau erzeugen eine Reaktion der Speicherzellen. *Hüsselmann* glaubt, daß die „feinen, teils reticulären Strukturen“, die in den Speicherungen zu erkennen sind, in vivo vorgebildet seien und daß es zu einer engen Verbindung zwischen Eiweiß und Kollidon innerhalb der Vacuolen kommen könne.

Die Nierenbefunde zeigen keine Ablagerungen in den Glomeruli, dagegen wabige Strukturen an der Außenseite der *Bowmann'schen* Kapsel, in den Harnkanälchen und im Interstitium. Ferner konnten kongorotpositive Zylinder im Kanalsystem angetroffen werden. In den Lymphknotenzentren erkennt man die beschriebenen vacuoligen, schaumigen Riesenzellen und „geblähte Reticulumzellen“. Ebenso tritt starker Befall des Markgewebes durch die genannten Veränderungen zutage. Reaktive Gewebsschäden finden sich nur in seltenen Fällen. Hier kommt es zu zelligen Infiltraten und Umgruppierungen der Speicherzellen, Beobachtungen, die vor allem in der Leber angestellt werden können. Es

gesellen sich, „offenbar embolisch verschleppte, vacuolisierte Zellen“ zu den Riesenzellen und führen dann zur Verstopfung mit Erweiterung der Kapillaren. Teilweise finden sich Speicherzellen im Blutstrom, teilweise zerfallen diese aber auch in kleinste Tröpfchen und werden so abtransportiert. So kommt es zur embolischen Verschleppung in die Lunge — dort jedoch nur seltene Auffindung der genannten Zellen —; die weitere Ausscheidung erfolgt möglicherweise durch die Gallenwege und den Darm. Die histologischen Bilder haben in den untersuchten Fällen *Hüsselmanns* eindeutig eine Speicherung von Periston erwiesen. Es kommt zur Ablagerung im RES, ein Vorgang, bei dem es sich um eine Fremdkörperreaktion handelt, gekennzeichnet durch die Entwicklung von Fremdkörperriesenzellen. Eine dauernde Blockade des RES aber kann abgelehnt werden. Bei der Ablagerung in frisches Narbengewebe aber kommt die Frage einer „Heilungsverzögerung“ oder gar die Entstehung einer „chronischen Entzündung“ auf.

*Schallock* (61) fand in 10 Sektionsbefunden nach Infusionen von Periston die Nieren auffallend blaß, eigenartig transparent mit Streifung und bandartiger Zeichnung der Ober- und Schnittfläche. Er sah im mikroskopischen Schnitt eine parenchymatöse Degeneration mit tropfiger Entartung des Protoplasmas, gelegentlich Zellnekrosen und Eiweißablagerungen in den Harnkanälchen. Er deutet diese Veränderungen als Folgeerscheinungen der Kollidonzufuhr. Auch *Traenecker* (62) sammelt seit 1952 Erfahrungen über die Schäden nach Periston am menschlichen Organismus. Er hält die Zahl der beschriebenen Veränderungen gegenüber den verabreichten Mengen für sehr klein. Bei systematischer Bearbeitung seines Sektionsmaterials zeigt sich ihm, daß beim kranken Menschen fast regelmäßig eine charakteristische Schädigung auftritt. Die Nierenbefunde schildert er wie folgt: „Es finden sich Speicherbefunde der Epithelien der Hauptstücke mit vacuolig-blasiger Umwandlung. Daneben waren sehr massige und spezifisch angefärbte Zylinder, Fremdstoffablagerungen, Verquellungen der Glomeruli und gelegentlich nephrotische Bilder anzutreffen. Auch nach längeren Intervallen zwischen Peristongaben und Tod können die Zylinder in oft fast leeren, blasig geschwollenen, häufig bereits degenerativ veränderten Abschnitten der Hauptstücke oder in tieferen Teilen der Harnkanälchen liegen. Die charakteristischen Fremdstoffablagerungen fanden sich vor allem im Interstitium und um die Glomeruli. Auch im Lumen der letzteren sind sie zu beobachten. Die Kapillarschlingen sind verquollen, ihre Zellen vermehrt, pyknotisch, entrundet und regressiv verändert. In den Kapselräumen der Glomeruli und in den Lumina der proximalen Abschnitte der Hauptstücke findet sich oft fädiger bis scholliger und blasiger Inhalt.“ Besonders zu erwähnen ist noch in dieser Arbeit, wie bei allen anderen Autoren, die Speicherung im RES und in den Gebieten, die erhöhte Kapillarpermeabilität aufweisen. Ablagerungen treffen wir ferner in

Herz, Lunge, Darm, Knochenmark, Hoden, Pankreas, Hypophyse, Schilddrüse, Nebenniere und in Tumorgewebe im erwachsenen Organismus. Die genauen histologischen Bilder stimmen mit den beim Säugling beschriebenen überein. „Milz und Knochenmark zeigen diffuse Ablagerungen mit massigen Veränderungen von fast uniformen Schaumzellen, vor allem der Reticulumzellen, und Ausbildung echter Riesenzellen.“ Die Veränderungen am Herzen zeigten sich als Ablagerungen unter das Endocard sowie in das Interstitium und Parenchym des Herzens. Im Mittelpunkt der Speicherungsbefunde bei Periston stehen bei den von *Traenecker* (62) durchgeführten Untersuchungen die Leberschädigungen mit Schwellung der Sternzellen, die bereits einen Tag nach Kollidoninfusionen auftreten. Die Vacuolen und tropfigen Strukturen in den Leberzellen sowie Verengung der Kapillaren fielen dem Verfasser auf. Zuweilen kommt es zum Zusammenfließen dieser Ablagerungen und zum Entstehen „großvacuoliger Fremdstoffgebilde“. Diese können unter Umständen in den Kreislauf gelangen, ausgeschieden werden oder sie werden erneut von Speicherzellen phagocytiert. Im weiteren Verlauf werden die Sternzellen von Vacuolen verschiedener Größe eingenommen. Ganz allmählich bildet sich schließlich das Bild des Parenchymuntergangs in der Leber aus.

Zusammenfassend dürfen wir am Ende der Betrachtungen über Peristonverabeichung wohl von Speichervorgängen in den verschiedensten Organen des Säuglings- und Erwachsenenorganismus sprechen, wenn beim Erwachsenen auch die Ausbildung des Kollidons zum „Antigen in Form einer geweibigen Umstimmung allergischen Charakters“ unwahrscheinlich erscheint. Nicht zu übersehen ist die daraus erwachsende Gefahr der Verzögerung des Heilungsverlaufes, sowie eine Ausbildung chronischer Reizzustände nach Peristoninfusionen.

### *Adaequan*

Bei *Adaequan Resorba* handelt es sich um ein in der Literatur sehr umstrittenes Blutersatzmittel, dessen chemische Zusammensetzung bereits verschiedenartig ausgelegt wird. Wir haben im *Adaequan* ein despezifiziertes Rinderserum vor uns, welches durch das Verfahren einer Desantigenisierung bedingt, geringe Mengen von Formaldehyd enthält. *Siebert* (63) findet einen Formaldehydgehalt von 1,5%. In einem eigenen Gutachten aber führten *Schwerd* und *Weinig* (64) den quantitativen Formaldehydnachweis mit Morphinschwefelsäure, guajakolsulfonsaurem Natrium in Schwefelsäure und mit Chromotropsäurereaktion durch. Sie setzten einen durchschnittlichen Gehalt von 0,25% an freiem Formaldehyd fest. Insgesamt findet *Engelhardt* (65) im *Adaequan* 0,07 g% Formaldehyd, der größte Teil ist demnach an Eiweiß gebunden. *Siebert* (63) korrigiert seine

Behauptung, indem er feststellt, daß Adaequan Resorba auf 100 g Eiweiß 1,5 mg Formaldehyd gebunden enthält. Ferner schreibt *Siebert* (63), daß dieses Blutersatzmittel praktisch kein Albumin enthält. Adaequan gibt nach seiner Untersuchung keine Biuretreaktion. Durch Änderung der Peptidbindungen fehlen die, für diese Reaktion notwendigen -CO-NH-Gruppen. *Tepe* (66) dagegen konnte die Biuretprobe stets ohne Schwierigkeiten durchführen, sie gab immer mit der Kjeldahl-Methode übereinstimmende Werte. Auch *Linke* (67) hat die Ergebnisse von *Tepe* bestätigt. Diese Feststellung spricht dafür, daß im Adaequan durch den Despezifizierungsprozeß die Peptidbindungen nicht in nachweisbarem Maße beeinträchtigt werden. Die Übereinstimmung der Ergebnisse nach der Biuret-Methode und der Bestimmung nach Kjeldahl beweist, daß in dem Blutersatzmittel Adaequan das natürliche Mengenverhältnis von Albumin- zu Globulingehalt vorhanden ist. Sind dagegen die Globuline auf Kosten der Albumine vermehrt, so ergibt die Biuretprobe niedrigere Werte. Gegen ein Überwiegen der Globuline im Adaequan spricht ferner der negative Verlauf der typischen Globulin-Reaktion nach Takata und Weltmann sowie die negative Thymol- und Formolgel-Probe. Auch diese Untersuchungen beschreiben *Tepe* (66) und *Linke* (67). Die alleinige Bewertung der Salzfällungsreaktion, die mit Natriumsulfat eine raschere Fällung des Eiweißes im Adaequan als im nativen Blutserum ergab, läßt eine Entscheidung über das Mengenverhältnis von Albumin zu Globulin nicht zu. Das Albumin kann nach Anschauung von *Bennhold* (68) durch Anlagerung an andere Stoffe, wozu es wegen seiner Vehikelfunktion neigt, seinen Fällungscharakter nach der Seite des Globulins hin verschieben. *Siebert* (63) beschreibt in der Elektrophorese keinerlei Ähnlichkeit von Adaequan mit Rinderserum. Die Wanderungsgeschwindigkeit ist seiner Ansicht nach sehr viel größer als die von Albumin. Da aber, wie vorhin schon angeführt, nach der Meinung des Autors in dem Blutersatzmittel kein Albumin enthalten ist, muß es sich bei der schnell wandernden Komponente um eine Proteinfraktion handeln, deren Fähigkeit zur Dissoziation von OH-Ionen weitgehend vermindert ist. Dadurch liegt der isoelektrische Punkt weiter im sauren Bereich, als bei nativen Serumproteinen. Man kann deshalb leicht an eine Blockierung von Aminogruppen unter Verlust ihrer basischen Eigenschaften denken. Eine Resistenz von Adaequan gegen Pepsin und Kathepsin deutet *Siebert* ebenfalls in diesem Sinne. Die von *Grüning* (69) erarbeiteten Elektrophoresediagramme dagegen zeigten, daß das Adaequan aus zwei Komponenten, dem Albumin 1 und Albumin 2, gebildet wird. Nach Vereinigung der beiden Komponenten kann der Autor das menschliche Albumin von dem im Adaequan enthaltenen Protein nicht unterscheiden. *Linke* (67), *Koecher* (70) und *Squibb* (71) weisen in den von ihnen berechneten Elektrophoresekurven vor allem eine Eiweißkomponente nach, die im elektrischen Feld bei einem pH von 8,6

annähernd die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit hat, wie natives Albumin. Diese Komponente macht nach ihren Untersuchungen 80 bis 90% der Gesamtproteine von Adaequan Resorba aus. Der Rest verhält sich elektrophoretisch wie Globulin. *Siebert* (63) behauptet ferner, daß die Formylierung zur Substitution basischer Gruppen unter Verlust der Fähigkeit OH-Ionen abzuspalten führt. Durch die Formaldehydbehandlung können neue Brückenbildungen zwischen benachbarten Peptidketten geschaffen werden, so daß schließlich ein gänzlich anderes Molekül entsteht. Unter diesen Umständen werden nach Angaben von *Siebert* (63) Fermente inaktiviert, und eiweißspaltende Fermente können ein derartiges Molekül nicht angreifen. Auch *Lang*, *Frimmer* und *Bernert* (72) beschreiben, daß Formaldehyd in mannigfacher Weise mit Proteinen reagieren kann. Bei seiner Einwirkung können sich Methylenbrücken zwischen Aminogruppen bzw. anderen Gruppen von mehreren Eiweißmolekülen bilden. Derartige Brückenbildungen sind nach Ansicht der Autoren bei Acetylierung ausgeschlossen. Demnach stellt die Formylierung eines Proteins einen sehr viel tieferen Eingriff in die Struktur als die Acetylierung dar. Die Autoren sprechen ebenfalls davon, daß acetyliertes und formyliertes Eiweiß weder von Pepsin noch von Kathepsin angegriffen wurde, dagegen wurden beide durch Trypsin abgebaut. *Engelhardt* (73) hält dem entgegen, daß es noch nicht genügend geklärt ist, in welchem Maße die Eiweißkörper des Adaequans gegen Kathepsin resistent sind. *Fekl* (74) aber sah deutlich einen Abbau durch Pepsin. Dieser läuft jedoch langsamer an, als der Abbau unveränderten Serumweißes. Innerhalb von 2 Stunden verzehnfacht sich aber die Abbaugeschwindigkeit, eine Tatsache, die auch *Siebert* (63) in seinen Versuchen beschreibt. Ferner baut nach den Erfahrungen des letztgenannten Autors Trypsin die Eiweißkörper von Adaequan sogar rascher ab, als die nativen Eiweißkörper. Nach diesen Berichten widerspricht sich *Siebert* (63) selbst. Es kann somit keine Rede davon sein, daß das behandelte Blutersatzmittel von natürlichen Fermenten nicht gespalten wird. *Engelhardt* (65) zeigt in seinen Versuchen, daß der Abbau von formyliertem Eiweiß, das dem Körper mit Adaequan zugeführt wird, spätestens während des 2. Tages nach der Infusion beginnt und schon in wenigen Tagen vollendet ist.

Nachdem wir bereits bei der Biochemie von Adaequan Resorba die verschiedenartigen Meinungen der Autoren einander gegenübergestellt haben, wollen wir im folgenden die Ergebnisse im Tierversuch aufzeigen, die wiederum beweisen, daß auch hier keine einheitlichen Befunde erhoben werden konnten, daß vielmehr ebenfalls im Tierexperiment Meinung gegen Meinung steht. Als erstes führten *Frimmer*, *Lang* und *Peters* (75) Versuche an Hunden durch, denen sie Caseinlösung und Formolcaseinlösung verabreichten. Im ersteren Fall wurde die Diurese nicht beeinflusst. Bei der Behandlung mit Formolcasein trat eine deutliche Diuresesperre ein. Auch die am Kaninchen und an der weißen Ratte

durchgeführten Experimente ergaben mit Formolcasein eine 2—3tägige Harnverhaltung. Bei den Rattennieren sieht man schon nach 5 Minuten mikroskopisch eine deutliche Hyperämie, eine Blähung der Glomeruli und in den Kapillaren und Kapselräumen schwachblau gefärbte Gerinnsel und homogene Massen. In den Hauptstückepithelien liegen kleine Vacuolen. Die Hyperämie und Blähung der Glomerulusschlingen nimmt ab, dagegen sieht man in den Tubuluslumina immer mehr homogene Massen und Kugeln, die zum Teil zu Zylindern zusammenfließen. Auch die Vacuolenbildung nimmt zu und ist schließlich so stark, daß in manchen Zellen nur noch Kern und von Plasmarändern umrahmte Vacuolen zu finden sind. Die Menge der Höhlenbildungen ist am geringsten im distalen Teil, am stärksten im mittleren und proximalen Teil. Zuweilen enthalten sie hier runde Einschlüsse. Zum Zeitpunkt der stärksten Zellvacuolisierung haben die Glomeruli wieder normales Aussehen, auch die homogenen Massen in den Kapselräumen verschwinden. In der zweiten Wochenhälfte nehmen auch die Zylinder ab, die in den Tubuluslumina gelegen sind. Zugleich erfolgt eine Verkleinerung der Vacuolen und der Einschlüsse. Am Ende der ersten Woche findet man kaum noch Höhlenbildungen. Das Zellbild ist nun fast wieder normal, nur an wenigen Stellen sieht man die Ablagerung von blaugefärbten Körnern. Selten ist das Tubulusepithel desquamiert und man erkennt separat liegende Kerne. Im Kaninchenversuch findet man blaugefärbte Zylinderteile in einigen Hauptstücklumina. Die *Malphigischen* Körperchen sind völlig normal. In den Zellen der Tubuli kommen deutliche kleinere und größere Vacuolen zur Darstellung. Im Hundeversuch sind die Glomeruli stark gebläht. In den Kapselräumen liegen massig blaugefärbte, homogene Massen, in den Hauptstückepithelien treten manchmal kleine Vacuolen zutage. Hier findet sich in der Leber eine Größenzunahme der Zellen und Kerne, Vervielfältigung der Nucleoli, Kerndoppelung und Vacuolenbildung im Plasma. Die Autoren erklären die morphologischen Veränderungen sowie die Diuresesperre mit Gewichtsstürzen, nach Verabreichung von formyliertem Casein, durch die Chemie des Formylcaseins. Nach Meinung von *Lang*, *Frimmer* und *Bernert* (72) ist demnach die Injektion von formyliertem oder acetyliertem Eiweiß gefährlich und führt zu organischen Veränderungen, insbesondere der Niere. *Schenk* (76) verabreichte mehrere Injektionen von 2 ccm Adaequan intraperitoneal. Die Rattenniere zeigt in den ersten 30 Minuten das Auftreten von homogenen Massen in den Gefäßen. Die Glomeruli weisen eine Schwellung auf. Nach 2 Stunden kann eine Abnahme der homogenen Massen verzeichnet werden, dagegen beschreibt der Autor nun rote Gerinnsel in den Lumina der Hauptstücke, die langsam die Form von Zylindern annehmen. Ferner war es zur Ausbildung kleiner Eiweißbrücken zu den Tubulusepithelien und im Plasma der Hauptstücke gekommen. Daneben treten zahlreiche hyaline Tropfen und eine starke Schwellung der Glomeruli auf.

Nach 6 Stunden hatten sich die Tropfen deutlich vermehrt, sie erfüllten allmählich die ganze Zelle und traten schließlich in Form von „kleinen Schollen“ in Erscheinung. Zur gleichen Zeit können in den Hauptstücken Zylinder gefunden werden. Auch 12 Stunden nach Adaequanverabreichung waren die Schäden noch groß. Im Lumen der Tubuli contorti erster Ordnung und im Plasma der Epithelien manifestierten sich zahlreiche hyaline Zylinder. Nach 24 Stunden waren die homogenen Massen verschwunden, ansonsten war keine Veränderung gegenüber dem letzten Befund zu verzeichnen. Erst nach 1—2 Wochen hatten die hyalinen Tropfen in den Hauptstücken abgenommen, die homogenen Zylinder waren zersplittert. Im Lumen der Hauptstücke trifft man jetzt degenerierte Zellen, sowie solche mit 2 Kernen an. Einige Glomeruli scheinen zu veröden. Nach 3 Wochen waren die Degenerationen verstärkt. In zahlreichen Tubuluslumina fanden sich abgestoßene Zellen. Im Rindenbezirk sind Bläufärbungen einzelner Gebiete und Zelldegenerationen beschrieben. Auch nach 4 und 7 Wochen sind noch Zylinder und degenerierte Zellen in den *Henle'schen* Schleifen und in den Lumina der Hauptstücke zu erkennen. Bei mikroskopischer Betrachtung der Leber ergeben sich geschwollene Zellen und verschwommene, kaum zu erkennende Kapillaren. Nach Meinung von *Schenk* (76) handelt es sich bei Adaequan um körperfremde Proteine, welche in die Tubulusvenen ausgefällt werden. Da ein Abbau derselben nicht erfolgen kann, sprichst der Autor von einer Gefahr für die Nierenfunktion. Auch *Randerath* und *Apitz* (77) beschäftigen sich mit den Nierenveränderungen nach Adaequanmedikation. Sie sind der Meinung, daß man bei den hyalinen Tropfen nicht von Degeneration sprechen kann, daß es sich vielmehr um „tropfig gespeichertes Eiweiß“ handelt. Erst nach einer Ablagerung in die Tubulusepithelien tritt sekundär eine Zellschädigung ein, die den Untergang der Speicherzellen erwirkt und dadurch später einen Nierenschaden setzt. Die Autoren nehmen die Resorption dieses körperfremden Eiweißes an und denken an eine Ablagerung im RES. Eine Eiweißausscheidung im Urin der Versuchstiere fand allerdings nicht statt. *Schenk*, *Randerath* und *Apitz* sind die einzigen Autoren, die ihre Tierversuche mit Adaequan durchführten und dabei auf die beschriebenen Organveränderungen stießen. Entgegen diesen Befunden konnten *Elster*, *Linke* und *Schuster* (78) bei ihren Versuchen an Albinoratten nach 0,5—3,0 ccm Adaequan, die in die Schwanzvene injiziert wurden, keinerlei auffällige Symptome beobachten. Weder an der Niere noch an der Lunge, Leber und Milz wurden pathologisch-histologische Veränderungen erhoben. Nach der Injektion von 2 ccm und 3 ccm Adaequan ließ sich in einigen Präparaten eine leichte bis mäßig starke Schwellung der Glomeruli nachweisen. Die Kapselräume aber waren leer. Abschnittsweise lagen in einigen erweiterten Tubuluslichtungen schollige oder tropfige Eiweißmassen. Das Proto- plasma der Tubulusepithelien war in diesem Bereich feinkörnig strukturiert.

Hyaline Tropfen konnten jedoch nicht gefunden werden. Diese histologischen Nierenbefunde nach großen Dosen von Adaequan dürfen nicht als eine Schädigung des Organs aufgefaßt werden, so meinen die Autoren. Die Ratte scheidet schon normalerweise Spuren von Eiweiß im Urin aus. Ferner kann man auch bei gesunden Ratten Eiweiß in den Tubuluslichtungen nachweisen. Bei den Tieren trat in den eben beschriebenen Versuchen keine Änderung der normalen Diurese und keine Proteinurie ein. *Erdmann* (79) bestätigt die von *Elster*, *Linke* und *Schuster* durchgeführten Untersuchungen. Er und seine Mitarbeiter verabreichten 5 Wochen alten Kaninchen mit einem Gewicht von 700 g je 7 cm Adaequan. Die Menge wurde vertragen. 2 Tiere wurden von den Autoren nach 25 Stunden getötet, 2 weitere nach 4 Tagen. 2 Tiere des gleichen Wurfes dienten als Kontrolle. Die Urinuntersuchungen ergaben keinen Anhalt für Nierenschädigung. Die histologische Untersuchung der Nieren ließ keine pathologischen Veränderungen erkennen. In ähnlicher Weise, nur mit höheren Dosen des Blutersatzmittels behandelten die Autoren Ratten. Auch diese Experimente ließen im mikroskopischen Bild keine Schäden erkennen.

Über Organveränderungen am Menschen nach Verabreichung von Adaequan berichtet *Fritz* (80). Er sah im mikroskopischen Bild Veränderungen der Leber mit Erweiterung der Leberkapillaren, in diesen große, zum Teil maximal geblähte Sternzellen, meist mit homogener Anfärbbarkeit des Plasmas, zum Teil aber auch Vacuolisierung. In der Peripherie sind die Leberzellen mäßig bis mitteltropfig verfettet. In den Sternzellen sind zuweilen Ablagerungen von Gallepigment zu beobachten. Im anderen Fall waren die *Kupffer'schen* Sternzellen stark geschwollen und nur noch angedeutet von sternförmigem Bau. Die Kerne erschienen groß, rund und wenig anfärbbar. Im Knochenmark ergaben sich vergrößerte Reticulumzellen, die vereinzelt abgelöst erschienen. Vacuolenbildung fehlt im wesentlichen. *Fritz* ist jedoch der Meinung, soweit die kleine Zahl seiner Beobachtungen eine Schlußfolgerung zuläßt, daß es auch bei hoher Dosierung von Adaequan nicht zu einer Speicherung von formyliertem Protein komme. Die beschriebenen Reaktionen des RES entsprechen denen, die auch sonst nach parenteraler Eiweißzufuhr beobachtet werden. Nach dem Ergebnis der einschlägigen Untersuchungen sind diese als „Ausdruck eines bestimmten Funktionszustandes des RES“, nicht aber als Speicherungserscheinung aufzufassen. *Lang* (81) beschreibt ebenfalls histologisch nachweisbare Veränderungen der Nierenzellen und der Leber nach Infusion formylierter Proteine. In einem Referat auf der Bluttransfusionstagung in Marburg warnt *Lang* dringend vor der Anwendung antigenisierter Tierseren als Blutersatzmittel. Er habe danach Stoffwechselveränderungen und anatomische Veränderungen nachgewiesen. Welcher Art die histologischen Veränderungen am menschlichen Organismus sind,

ist aus den Berichten leider nicht zu ersehen. Das Referat konnte nicht zugänglich gemacht werden, da es nach Bericht des Verfassers frei gehalten wurde.

Rückblickend können wir also sagen, daß nach Applikation von Adaequan keine exakt beschriebenen Organschäden beim Menschen aufgetreten sind. Das Problem bei der Anwendung dieses Medikamentes liegt weniger auf dem Boden von Organveränderungen, es handelt sich vielmehr um die Gefahr der sich entwickelnden Allergisierung gegen das artfremde Eiweiß. *Röse* (82) beschreibt mehrere Fälle, bei denen es nach mehrmaliger Verabreichung zum Auftreten deutlicher allergischer Reaktionen, einmal sogar zum tödlichen Ausgang nach Serumschock gekommen ist. Infolge der Unmöglichkeit, eine Autopsie durchzuführen, hat der Autor leider keinen endgültigen Beweis für seine Behauptung. Die klinischen Erscheinungen waren nach seiner Ansicht jedoch so einwandfrei, daß die Diagnose Exitus infolge Anaphylaxie nicht im Zweifel steht. Dem widerspricht *Fekl* (83), der nicht nur die Symptomauslegung anzweifelt, sondern sich auch auf schriftliche und mündliche Mitteilungen des Klinikleiters beruft. Auch *Luff* (84) glaubt an die Ausbildung einer Anaphylaxie, da es ihm gelang, durch wiederholte Injektionen von Adaequan beim Kaninchen praezipitierende Anti-Adaequan-Seren bis zu einem Titer von 1:4000 herzustellen. Bei Meer-schweinchenversuchen konnte durch In- und Reinfusion vom genannten Blut-ersatzmittel Schock und vereinzelt Tod der Tiere herbeigeführt werden. Ferner berichtet *Luff* (84) von einer Sensibilisierung gegen Rindereiweiß nach Adaequan-verabreichung. Diese Tatsache wird durch Angaben von *Matthes* (85) bestätigt; dieser beobachtete eine Reaktion bei der Infusion von Adaequan bei einer nierenkranken, mit Rinderserum behandelten Patientin. Sie hatte allerdings auch auf menschliches Blut und Plasma reagiert. *Schulze* (86) beschreibt ebenfalls in seinen Tierexperimenten am Meerschweinchen den „Adaequanschock nach Re-infusion“. Diesen gefundenen anaphylaktischen Reaktionen gegenüberzustellen sind die Untersuchungen von *Kindler* (87). Er behauptet, daß mit serologischen Methoden keine Antikörper gegen menschliche Blutkörperchen und menschliches Serum im Adaequan nachweisbar sind. Das genannte Blutersatzmittel ist nach seiner Meinung frei von Antikörpern. Anaphylaxieversuche an 20 Kaninchen verliefen negativ, weder anaphylaktische Allgemeinsymptome noch Temperaturstürze waren zu beobachten. Auch bei 35 mit Adaequan sensibilisierten Meer-schweinchen war durch die Erfolgsinjektion niemals ein tödlicher anaphylaktischer Schock zu erzielen. Der an 15 Meerschweinchen angestellte *Schultz-Dale-Test* ergab ebenfalls keine Anzeichen für eine Sensibilisierung durch Adaequan. In Tierversuchen an 38 Meerschweinchen und 2 Kaninchen fanden *Koch* und *Kempfer* (88) keine Sensibilisierung durch Adaequan gegen Adaequan und gegen Rinderserum. *Linke* (89) stellte Versuche an und fand bei 20 Ratten weder Anaphylaxie noch Temperaturstürze. *Peter* (90) bestätigt diese Behaup-

tungen und bekräftigt sie durch 100 Tierversuche, die sowohl Mäuse wie Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen betrafen und die keinerlei anaphylaktische Reaktionen beobachten ließen.

Auf Grund der uns zugängigen Literatur müssen wir feststellen, daß nach Anwendung von Adaequan keine nennenswerten Organschäden beschrieben sind. Die genannten Reaktionen treten anscheinend so vereinzelt auf und sind von so geringem Ausmaß, daß uns Adaequan ein gut verträgliches Infusionsmittel zu sein scheint.

### *Dextran*

In diesem Präparat handelt es sich um ein Blutersatzmittel, welches aus einem makromolekularen Kohlehydrat, Dextran, aufgebaut ist. Dieses entsteht durch Polymerisation infolge Einwirkung von *Bakterium leuconostoc mesenterioides* auf Saccharose und ist somit als Polysaccharid anzusprechen.

In den von *Persson* (91) durchgeführten Tierversuchen mit Makrodex an Kaninchen werden vorübergehende Speicherungen beschrieben. So tritt im Epithel der Tubuli in den Nieren eine Häufung von Dextran auf. In der Leber kann man bis zu 4 Tagen das Blutersatzmittel beobachten. Polymorphkernige Granulocyten nehmen das Medikament sehr schnell auf, geben es aber rasch wieder ab. Es kann jedoch nach 14 Tagen mit speziellen Färbemethoden noch nachgewiesen werden. Ferner sind Speicherungen in der Milz bis zu 30 Tagen beschrieben, desgleichen in Lymphknoten. Im Knochenmark, in der Lunge und im Verdauungstrakt erfolgt nach *Persson* eine schnelle Ausscheidung.

*Fennell, Turner, Byron, Buttler, Schmith* und *Sudder* (92) stellten ihre Versuche mit Dextran am Hund an. Es wurden den Tieren 50% des Gesamtblutes entnommen, danach das gleiche Volumen einer 6%igen Dextranlösung verabreicht. In den mikroskopischen Bildern der Milz stellte sich eine mäßige Hyperplasie des RES mit Ausbildung vielkerniger, epithelialer Riesenzellen, die Megakaryocyten glichen, dar. Die Leberpräparate ergaben multiple, schmale Streifen mit herdförmigen Nekrosen in der Mittelzone. In einem Fall kam es zur Ansammlung einkerniger Zellen ohne Nekrosen. In anderen Versuchen ergab sich eine leichte Erweiterung einiger Nieren-Tubuli und der *Bowman'schen* Kapsel. Letztlich fanden die Autoren in den Nieren einiger Versuchstiere eine herdförmige Schädigung der Glomeruli und Tubuli mit Atrophie, Nekrose und etwas epithelialer Wucherung der Glomerulusschlingen, ferner hyaline Ablagerungen in den Schleifen, Oedeme und Hohlrumbaueung. Weiter war es zur fettigen, kolloidalen Entartung der Tubuluszellen und Erweiterung der Tubuli und *Bowman'schen* Kapsel gekommen. Daneben traten eosinophile, hyaline Klumpen von rosa bis mittelrotem Material auf, das teilweise in konzentrischen Ringen

in den Glomeruli angeordnet war. In den Sammelröhren dagegen fanden sich Trümmer epithelialer Zellen, die die verschiedenen Stadien der Nekrose und Verkalkung zutage treten ließen. Durch Spezialfärbemethoden konnten in den Massen Eisen und Calcium nachgewiesen werden. Eine Organisation oder Vernarbung war nicht eingetreten. Auch *Friedrich* (93) beschreibt Infusionen von Makrodex, die er an Kaninchen und Hunden durchführte und bei denen es in einzelnen Fällen zur Schädigung des Nierenepithels im Bereich der Tubuli contorti gekommen war. Diese konnte er noch 6 Wochen nach der letzten Infusion nachweisen. Ein auffällig hoher Eisengehalt der Milz und nach 4—6 Wochen kleinere oder größere Mengen von Dextran waren als Ergebnis der Experimente zu verzeichnen. *Hartmann* (94) beobachtet im Tierversuch, es wurden 1,8 g Dextran pro kg Körpergewicht verabreicht, vacuolige Degeneration des interstitiellen Nierengewebes, die mit den Veränderungen bei „Sucrose-Nekrosen“ vergleichbar ist. Ferner sah er die Entwicklung von Schaumzellen in Nieren und Leber. Es kam zur Desquamation und Anschwellung der geknäuelten Tubuli. Die Blutgefäße der Lunge waren infiltriert, es entwickelte sich eine „chemische Pneumonie“. Diese im Tierversuch gemachten Beobachtungen konnte *Hartmann* (94) auch bei der Untersuchung menschlicher Organe registrieren. Er schreibt von einer Phagocytierung von Dextran von seiten des RES und sieht eine Infiltration im Gewebe der Leber, Milz, Lymphknoten und hauptsächlich des Endothels der Blutgefäße. Auch *Willenegger* (95) berichtet bei Untersuchungen am Menschen von zentralen Nekrosen in der Leber, nekrotischen Veränderungen in der Niere und dem Auftreten von Fremdkörperriesenzellen in der Milz, wenn auch grobklinisch eine Reaktion nicht zu verzeichnen sei. Desgleichen konnten *Goldenberg, Crane, Popper, Deenis* und *Hesser* (96), nach Verabreichung von Dextran Veränderungen an den Nierenepithelien mit Schwellung und Granulierung derselben feststellen. Zuweilen kam es zum Auftreten feiner bis grober Vacuolen in den Epithelzellen und zu einer Erweiterung der Tubuli. Diese Schädigungen der Nieren sind von der Höhe der verabreichten Dosen nicht abhängig. Mehr Beziehung zu der Zahl der gegebenen Infusionen haben die glomerulären und interstitiellen Veränderungen. Diese bestehen in einer homogenen, blaßroten Färbung und Schwellung der Schlingen.

Im Gegensatz zu den eben geschilderten Befunden steht die Meinung schwedischer Autoren, die eine Ablagerung von Dextran nach Infusionen negieren. *Willenegger* (95) stellte dagegen genaue Versuche über die Eliminierung aus dem Körper an und fand, daß 20—30% im Urin, weitere Mengen (etwa 20%) durch Magensaft und Galle ausgeschieden werden. Was mit dem Rest des verabreichten Medikamentes geschieht, ist ungeklärt und läßt die Ablagerungen in den Organen, wie sie im vorliegenden Bericht geschildert wurden, höchstwahrscheinlich werden.

## Zusammenfassung

In der dargelegten Arbeit galt es, die pathologische Anatomie der Trans- und Infusionsschäden zu beschreiben. Es zeigte sich, daß es bei Berücksichtigung aller bisher bekannten Sicherheitsfaktoren bei der *Bluttransfusion* in einigen wenigen Fällen zu hämolytischen Reaktionen kommen kann. Wir konnten vornehmlich Nierenveränderungen und Leberschäden sowie die Theorien ihrer Entstehung aufzeichnen. Weiter kam es zur Darstellung von Speicherungserscheinungen im RES nach mehrfacher Transfusion durch Hämosiderose. Auch bei Verwendung von Zitratblut sahen wir Myocard- und Nierenbeeinträchtigung.

Bei genauer Durchsicht der Blutersatzmittel kam es zunächst zur Abhandlung der *Serumkonserve*. Hier stellten sich sowohl im Tierexperiment als auch in Sektionsbefunden schwere Organveränderungen dar. Sie waren mit denen nach Verabreichung artfremden Eiweißes vergleichbar, unterschieden sich von ihnen nur durch geringere Ausmaße. Die Infusion von *physiologischer Kochsalzlösung* ließ zunächst stärkste Ödeme im Magen-Darm-Trakt bei Tieren und im menschlichen Organismus erkennen. Daneben aber traten auch Nieren-, Leber- und Herzmuskelschäden zutage. Oedembildungen erzeugte auch die Verabreichung von *Salzgemischen* (wie Ringerlösung, Tutofusin und Subsidon). Hauptmangel aber bei Verwendung dieser Blutersatzmittel ist die kurze Verweildauer im menschlichen Kreislauf. Nach Einführung der Kolloide in die Chemie der Blutersatzmittel kam es zur Verwendung von *Gummi arabicum*. Dieses Therapeutikum wurde wegen seiner massiven Leber- und Nierenveränderungen im Tierversuch sowie im menschlichen Organismus bald wieder verlassen. Alsdann wurde das *Kolloid Periston* zur Verwendung gebracht, und auch hier werden bei verschiedensten Versuchstieren ausgedehnte Speichervorgänge im RES dargestellt. Andere Autoren beschreiben Reaktionen im RES von Säuglingen. Auch beim Erwachsenen werden Schäden des RES sowie der Leber, der Milz, der Lymphknoten und der Nieren nachgewiesen. Die große Gefahr bei Peristonverabreichung aber besteht darin, daß dieses Kolloid eine ausgesprochene Tendenz zeigt, in Form von Granulationsgeweben zur Ablagerung zu gelangen. Es wird somit eine Verzögerung der Heilung erzielt. Schon die Biochemie von *Adaequan*, einem desantigenisiertem Rinderserum, läßt in der Literatur nennenswerte Widersprüche erkennen. Im Tierversuch fanden sich bei seiner Verabreichung einige Veränderungen der Niere. Deutliche Organschäden beim Menschen konnten nicht beobachtet werden. Auch die Gefahr, daß anaphylaktische Reaktionen auftreten, scheint so gering zu sein, daß man bei *Adaequan* von einem gut verträglichen Blutersatzmittel sprechen kann. Nach *Dextran*, einem Polysaccharid, kam es im Tierversuch zu Speicherungserscheinungen in Niere,

Milz, Lymphknoten und im Endothel der Blutgefäße. Diese Organschäden ließen sich auch beim Menschen nachweisen.

In einer in jüngster Zeit veröffentlichten Arbeit aus dem Krankenhaus Heilbronn berichtet *Fritz* (97) über seine Erfahrungen bei der Verabreichung von Adäquan. Er führte 2000 Infusionen bei 563 Patienten durch und konnte dabei keine Organschäden feststellen. Die Ergebnisse, die *Lang*, *Frimmer* und *Peter* (75) mit formyliertem Casein gewannen, können nach seiner Meinung mit denen bei der Verwendung von formyliertem Serumprotein nicht in Analogie gesetzt werden. *Fritz* konnte auch keine Anaphylaxie beobachten. Er sah lediglich einige Fälle, bei denen es zum Teil schon bei der ersten Infusion zu schockartigen Zuständen kam. Genaue serologische Untersuchungen aber ergaben, daß es sich nicht um anaphylaktische Zustände handelte. Der Autor gibt in erster Linie einem „zeitlich begrenzt wirksamen, besonderen Faktoren bei den Empfängern“ die Schuld. Auch Asepsisfehler sind seiner Meinung nach häufig der Grund für diese Zwischenfälle.

*Fritz* führte seine Untersuchungen mit Adaequan hauptsächlich an eiweißarmen Patienten durch. Er konnte bei den meisten Kranken einen mehr oder minder deutlichen Anstieg der Serumeiweißwerte beobachten. Durch Diagramme wurde belegt, daß es sich um eine echte Eiweißvermehrung im Blutserum handelt. Ferner zeigt *Fritz* eine besondere Eignung des Adaequans zur Behandlung von Kranken mit Bluteindickung. Durch ausreichende Vorbehandlung mit desanti-genisiertem Rinderserum scheint ihm ferner möglich, einem stärkeren Absinken des Serumeiweißes in der postoperativen Phase vorzubeugen und so die damit verbundenen Gefahren zu verringern.

## *Literaturangaben*

1. Landois, Rosemann Die Physiologie des Menschen, 1939
2. Nürnberger Zbl. Gyn. 1945/1922
3. De Gowin, Hardin Blood Transfusion Saunders, Philadelphia—London  
und Alsever 1949
4. Oehlecker Kli.Wo. 1941/I S. 26
5. Maasshoff Zitiert nach Schwalm, Die Transfusion von konser-  
viertem Blut in der Geburtshilfe und Gynäkologie.  
S. 113
6. Zollinger DMW. 5. 6. 53. S. 847
7. Lucké Mil. Surgeon (Am) 1946/47
8. Daniels Zbl. Chir. 1940 2406/67
9. Willenegger, Schürch Zbl. f. Chir. 1940 2406  
und Knoll
10. Lemke Virch. Arch. 1925 256/415
11. Heppner Die Blutbank S. 37
12. Oehlecker Kli.Wo. 1941 21/26
13. Marggraf Die Bluttransfusion, 1954, Nr. 5 S. 26—28
14. Kunz und Weber Zitiert nach Gfaller, Dissertation München 1946
15. Kupjanow Zitiert nach Gfaller, Dissertation München 1946
16. Cottier Schweizer Med.Woch. 1952 S. 873
17. Autmaring Zitiert nach Kress, Dissertation München 1948
18. Knoll Zitiert nach Kress, Dissertation München 1948
19. Freund Kli.Wo. 1922, 1218 und 1272
20. Hesse Bruns Beiträge Bd. 163 (1936), 390—405
21. Scudder Zitiert nach Nöller (Bruns Beiträge 1942, 73—128)
22. Jeanneney Arch. ital. Chir. 52
23. Scarborough, Zitiert nach Nöller (Bruns Beiträge 1942, 73—128)  
Thompson,  
Karavanov, Zenker
24. Rasch Ärztl. Wschr. 1953
25. Zoedler Ztschr. f. Urologie Band 45, 1952/9
26. Willenegger DMW 78 10/1953
27. Jelin Virch. Arch. 277/221 1930
28. Letterer und Virch. Arch. 285/385 (1932)  
Geisendörfer
29. Muschallik und Kli.Wo. 1937/Nr. 25 S. 873  
Heinlein
30. Schallock Dtsch. Militärarzt 1943 8/545
31. Löschke Kli.Wo. 1926 II 1934
32. Moon Virch. Arch. 294, 465 (1935)
33. Conheim und Zitiert nach Schwaiger und Schmeiser, Der Chirurg  
Lichtheim 1950, S. 613
34. A. W. Fischer Zitiert nach Schwaiger und Schmeiser, Der Chirurg  
1950, S. 613
35. Schwaiger und Der Chirurg 1950, S. 613  
Schmeiser
36. Schega Langenbeck Archiv 276 S. 478
37. Wildegans Med.Klinik Nr. 35

38. Lawrence und Litefield Med.Klinik 1914/1492, 10
39. Sipple Mü.Med.Wo. 1912/1060
40. Raum Zitiert nach Rössle, Be.Kli.Wo. 1907/44, 1165
41. Rössle Be.Kli.Wo. 1907/44, 1165
42. Ahnefeld Der Chirurg 1952, S. 413
43. Andersch und Gibson Zitiert nach Korth und Heinlein, Langenbeckarchiv 205, S. 230
44. Heckel, Erikson, Yuile und Knutti Zitiert nach Korth und Heinlein, Langenbeckarchiv 205, S. 230
45. Hoitink Zitiert nach Korth und Heinlein, Langenbeckarchiv 205, S. 230
46. Heckel Zitat nach Linsegang und Lampert
47. Bayliss W. H. J. Pharmacol. (Am.) 15 (1920)
48. Keith, Power und Wakefield Zitiert nach Korth und Heinlein, Langenbeckarchiv 205, S. 230
49. Suddiford Surg etc 1937 Bd. 64 S. 772 Zbl. Chir. 1938 Nr. 5
50. Warwey, Dick, Andersch J.amer.med.Assoc. 1935, Bd. 105/654
51. Korth und Heinlein Langenbeck Arch. 205 S. 230
52. Jackson und Frayer J.Pharm. 1939 Bd. 65, S. 440
53. Bargmann Virch.Arch. 314 Bd., 2. Heft 1947, S. 162—166
54. Ammon und Müller D.M.W. April 1949, S. 465—467
55. Fresen und Weese D.M.W. 1951 Nr. 23, S. 757—761
56. Riedel und Zipf Tierexper. Unters. über Bluturs.-Mittel aus d. Pharm. Inst. d. Univ. Königsberg, 23. 8. 43
57. Barfuß und Eichler Schmiedeberg. Arch.exp.path. Pharmacolog. 206, 346 (1949)
58. Schoen Kli.Wo. Jg. 27, Heft 27/28 1949, S. 463
59. Jeckeln Zbl. allg. Path. 87 (1951) S. 194, Virch.Arch. 322 (1952) S. 259
60. Hüsselmann Kli.Wo. 1952, S. 801
61. Schallock Beitr.path.Anat.allg.Path. 108, 405 (1943)
62. Traenecker Frankf.Ztschr.f.Path. Bd. 65, S. 62—79 (1954)
63. Siebert Kli.Wo. 1952, S. 900—902, Jhrg. 30 37/38
64. Schwerd, Weinig Gutachten a. d. Inst. f. Gerichtsmed. vom 19. 11. 51 (Erlangen)
65. Engelhardt Chirurg 25,6 (1954)
66. Tepe Ärtzl. Forschung, Heft 10, VII Jhrg. Okt. 1953
67. Linke Langenbecks Archiv 273, 48 (1952)
68. Bennhold Zitiert n. Schmidt, Fortschr. d. Serologie, Frankfurt 1950
69. Grüning, Wißfeld Bruns's Beitr. z. klin. Chir. Band 186, Heft 4 (1953)
70. Koecher w.Tagg.d.nordwest.dtsch. Kinderärzte, Cöttingen 1953
71. Squibb E. R. Squibb House Nassage 1952
72. Lang, Frimmer, Bernert Ztschr.f.d.ges.exp.Med. Bd. 117 S. 288—296 (1951)
73. Engelhardt Arzneimittel.Forsch. 4, 494—496 (1954)
74. Fekl Dtsch. Bluttransfusionstagung, Mainz, (1953)
75. Frimmer, Lang, Peters Ztschr.f.d.ges.exp.Med. Bd. 116, Heft 3 (1950)

76. Schenk Kli.Wo. 1953, S. 329
77. Randerath, Apitz Zitiert n. Schenk, Kli.Wo. 1953, S. 329
78. Elster, Linke, Ve Congres International de Transfusion Sanguine, Schuster Paris, 13.—19. Sept. 1954
79. Erdmann, Mitarb. Manuskript des Votr. v. d. Med. Wissenschaftl. Gesellschaft f. Innere Med. u. Kinderheilkunde, Rostock 11. 12. 1954
80. Fritz Bruns Beiträge z. Klin. Chir. Bd. 189, Heft 1/1954
81. Lang Tagung der Vereinigung Mittelrhein. Chirurgen am 19. und 20. Okt. 1951, Würzburg
82. Röse Die Medizinische, 1953, Nr. 20, S. 688
83. Fekl Journees Transfusionelles, Sept. 1953 Genf, S. 120
84. Luff Die Medizinische, 1952, Nr. 15, S. 502
85. Matthes Journees Transfusionelles, Sept. 1953, Genf, S. 122
86. Schulze Zitiert nach Luff, Die Medizinische, 1952, Nr. 15, S. 502
87. Kindler Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therapie Band 110, 1953
88. Koch, Kempfer Münchener Medizinische Wo., 94. Jhrg. 1952, Nr. 41
89. Linke Langenbecks Archiv Band 273 (1953)
90. Peter Langenbecks Archiv Band 273 (1953)
91. Persson Chem. Zentralblatt 1953, 124/3109
92. Fennell, Turner, Surg. Gynecol. a Obstetr. 88/661—75 (1949)  
Byron, Buttler,  
Schmith und Sudder
93. Friedrich Langenbeck Arch. Nr. 273, S. 323
94. Frank und Hartmann The Lancet. 7. 7. 1951
95. Willenegger Helvetia, Chir.Acta, Serie B, Voll. 17 (1950), Fasc. 4/5  
p. 302—307
96. Goldenberg, Crane, Am.J.Clin. Path. 17 939—948 (1947)  
Popper, Deenis  
und Hesser
97. Fritz Der Chirurg, 1956, Heft 2/27. Jhrg.

Am Schluß meiner Arbeit habe ich die angenehme Aufgabe, Herrn Professor Dr. med. E. Rix für die Überlassung des Themas und für die wertvollen Anregungen, die wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben, zu danken.

Am 13. 11. 1929 wurde ich, Elisabeth Kläver, in Nürnberg als Tochter des prakt. Arztes Dr. med. Heinz Kläver und seiner Ehefrau Josefine, geb. Vollmer geboren. Nach Besuch der Volksschule in Nürnberg trat ich 1940 in die Oberschule für Mädchen an der Labenwolfstraße in Nürnberg über. Durch Kriegseignisse gezwungen, mußte ich von 1943—1945 die Oberschule in Bad Kissingen besuchen. Nach Beendigung des Krieges absolvierte ich die übrigen Klassen an der Oberrealschule für Jungen in Fürth, wo ich im Juni 1948 das Abitur bestand. Vom Sommersemester 1949 bis zum Wintersemester 1950/51 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen, an der ich im April 1951 das Physikum bestand. Das Sommersemester 1951 absolvierte ich an der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Bonn und wechselte für die nächsten 2 Semester an die Universität zu Innsbruck. Die letzten 4 Semester studierte ich an der Universität München, wo ich nach meinen 10 Semestern am 28. 7. 1954 das Staatsexamen bestand. Seit dem 1. 10. 1954 bin ich als Pflichtassistentin an der I. Medizinischen Klinik zu Nürnberg (Vorstand Professor Dr. Jahn) tätig.







